

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-221077

(43)Date of publication of application : 17.08.1999

(51)Int.Cl.

C12N 15/09

C12Q 1/68

(21)Application number : 10-023196

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 04.02.1998

(72)Inventor : HAYASHI YUKIKO
KINOSHITA MORITOSHI
HIRAI TETSUYA**(54) MUTATED HUMAN MITOCHONDRIA GENE AND ITS APPLICATION FOR DIABETES MELLITUS GENE DIAGNOSIS****(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new gene, part of which contains a specific site of a mutated human mitochondria gene, consisting of a base length maintaining an identification specificity of the human mitochondria gene and useful for a gene diagnosis of diabetes mellitus, etc.

SOLUTION: This mutated human mitochondria gene is a new DNA containing at least base number 3426th site of a DNA of a mutated human mitochondria gene consisting of a normal human mitochondria gene in which 3426th site of the base sequence is mutated from adenine (A) to guanine (G), or a DNA fragment in which one or several bases are lost, substituted or added in the above base sequence except for 3426th site, and such loss, substitution and addition are caused by a mutation, and maintaining an identification specificity of the human mitochondria gene. Its useful for obtaining information on a human mitochondria gene related to a contract with diabetes mellitus, detecting the mutation of the mitochondria DNA, diagnosing the diabetes mellitus, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.11.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-221077

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月17日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	F I		
C12N 15/09	ZNA	C12N 15/00	ZNA	A
C12Q 1/68		C12Q 1/68		A

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全27頁)

(21) 出願番号 特願平10-23196
(22) 出願日 平成10年(1998) 2月4日

(71) 出願人 000206956
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2丁目9番地
(72) 発明者 林 由紀子
長野県佐久市岩村田1855-1-108
(72) 発明者 木下 盛敏
徳島県板野郡藍住町住吉字神蔵16-7
(72) 発明者 平井 哲也
徳島県徳島市川内町加賀須野433-4
(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外10名)

(54) 【発明の名称】 変異ヒトミトコンドリア遺伝子及び糖尿病遺伝子診断への応用

(57) 【要約】

【課題】 糖尿病発症関連ヒトミトコンドリア遺伝子 (mt DNA) に関する新規情報の提供、並びに該mtDNAの変異検出法、該検出法を利用した糖尿病の診断法及び診断用試薬キットの提供。

【解決手段】 (a) 又は (b) のDNAからなる変異mtDNAの少なくとも塩基番号3426位を含みヒトmtDNAの同定特異性を保持する塩基長からなるDNA : (a) 正常ヒトmtDNAにおいて、塩基配列の3426位がAからGに変異してなるDNA、(b) (a) のDNAの塩基配列において、塩基番号3426部位を除いて1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加されたDNA断片であって、該塩基の欠失、置換及び付加が突然変異に起因するものであるヒトmtDNAのDNA ; 上記DNAの合成用プライマー ; 被験者のヒトmtDNAの3426位におけるA→G置換を検出するヒトmtDNA異常の検出方法 ; 上記プライマーを含むmtDNA変異検出用試薬キット、該キットを含む糖尿病診断用剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】以下の(a)又は(b)のDNAからなる変異ヒトミトコンドリア遺伝子の少なくとも塩基番号3426部位を含みヒトミトコンドリア遺伝子の同定特異性を保持する塩基長からなるDNA。

(a) 正常ヒトミトコンドリア遺伝子において、その塩基配列の3426位がアデニン(A)からグアニン

(G)に変異してなるDNA。

(b) (a)のDNAの塩基配列において、塩基番号3426部位を除いて1若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加されたDNA断片であって、該塩基の欠失、置換及び付加が突然変異に起因するものであるヒトミトコンドリア遺伝子のDNA。

【請求項2】塩基長が10～500bpである請求項1記載のDNA。

【請求項3】請求項1又は2記載のDNAを合成するために用いられるプライマー。

【請求項4】センスプライマーが配列番号1又は配列番号2に示されるいずれかであって、アンチセンスプライマーが配列番号3に示されるものである請求項3に記載のプライマー。

【請求項5】被験者のヒトミトコンドリア遺伝子において、塩基番号3426の位置におけるアデニン(A)からグアニン(G)への塩基置換を検出することを特徴とするヒトミトコンドリア遺伝子異常の検出方法。

【請求項6】請求項3または4に記載のプライマーを用いて被験者のヒトミトコンドリア遺伝子の塩基番号3426の位置を含むDNAを増幅し、得られた増幅DNAの当該3426位の位置を含む塩基配列を解析することを含む、請求項5記載のヒトミトコンドリア遺伝子異常の検出方法。

【請求項7】3426位の位置を含む塩基配列の解析が、当該位置における塩基置換により生じる制限酵素ApaIの特異的切断サイトを利用する制限酵素断片長多型分析法によるものである、請求項6記載の検出法。

【請求項8】請求項3又は4記載のプライマーを含む、ヒトミトコンドリア遺伝子の変異(A→G3426)検出用試薬キット。

【請求項9】請求項8記載のヒトミトコンドリア遺伝子の変異(A→G3426)検出用試薬キットを有効成分とする糖尿病診断用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病に関するヒトミトコンドリア遺伝子の異常に関する。より詳細には、本発明は少なくとも塩基配列3426位に点変異を含む変異ヒトミトコンドリア遺伝子のDNA及び該変異部を含むDNA断片に関する。また本発明は、上記ヒトミトコンドリア遺伝子の異常を迅速かつ特異的に検出する方法、該検出のために用いられるプライマー、並びに

該プライマーを含むミトコンドリア遺伝子の変異(A→G3426)検出用試薬キット及び糖尿病診断用剤に関する。

【0002】本発明で提供するヒトミトコンドリア遺伝子の変異(A→G3426)は糖尿病に関連する新規な遺伝子異常であり、また従来公知の塩基番号3243位の変異等と異なり完全に母性遺伝型の遺伝子異常である。

【0003】ゆえに該遺伝子異常を検出する本発明の検出方法及び検出用試薬キットは、糖尿病の遺伝子診断及び糖尿病発症の予知・予防に極めて有用である。

【0004】

【従来の技術】糖尿病は、近年、癌、脳卒中及び心筋梗塞に次ぐ4大疾患に指定され、その対策が緊急に望まれている疾患の一つである。

【0005】糖尿病の病型は、一般にインスリン依存性糖尿病(Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: IDDM)、インスリン非依存性糖尿病(Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: NIDDM)及びslowly progressive IDDM等に大別されるが、それらはインスリン作用機構に関与する因子の遺伝子やインスリン分泌に関与する因子の遺伝子等の種々の遺伝子の異常と密接に関係することが報告されている。このようなことから、糖尿病は、遺伝子異常に肥満、ストレス、加齢等の環境因子が加わって発症する、比較的発症頻度の高い遺伝病の一つであるともいえる。

【0006】従って、糖尿病に関する遺伝子異常の有無を事前に診断することができれば、日常生活において食事や運動等に注意をすることによって糖尿病の発症を未然に防ぐことが可能となる。

【0007】また、糖尿病が発症した場合でも、早期であれば食事療法や運動療法によって比較的症状は改善しやすいものの、糖尿病の発症初期においてはその発見が比較的困難であり、確実に診断するためにはOGTT等の煩雑な検査を必要とするのが実情である。よって、かかる観点からも簡単かつ確実な遺伝子診断法による糖尿病の早期発見と適切な発症予防が求められている。

【0008】現在わかっている糖尿病原因遺伝子としては、インスリンレセプター、インスリンレセプターサブストレート1、グルコーストランスポータータイプ4、グルコーストランスポータータイプ2、グルコキナーゼ、ミトコンドリア遺伝子等が挙げられる。

【0009】なかでもミトコンドリア遺伝子の異常は、ミトコンドリアによる酸化的リン酸化がグルコース反応性インスリン分泌に重要な役割を果たしていることから、糖尿病の発症に極めて密接な関係があるものとして注目されている。

【0010】このような状況のもとで、ミトコンドリア遺伝子の塩基番号3243の点変異が糖尿病の発症に関連した変異であることが報告された(Van den Ouwelan d, J. M. W., et al.: Mutation in mitochondrial tRNA

LEV(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet.*, 1: 368-371, 1992; Kadowaki, T., et al.: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation in the mitochondrial gene. *N. Engl. J. Med.*, 330:962-968, 1994; Katagiri, H., et al.: Mitochondrial diabetes mellitus: prevalence and clinical characterization of diabetes due to mitochondrial tRNA^{LEV(UUR)} gene mutation in Japanese patients. *Diabetologia*, 37:504-510, 1994)。しかしながら、当該ミトコンドリア遺伝子の変異 (A→G3243) に起因する糖尿病は、日本人の糖尿病における頻度の 1%前後に過ぎず (厚生省糖尿病調査研究事業発症機序班、平成 5 年度中間報告)、日本には他の遺伝子異常に基づく糖尿病患者が未だ数万人もいると考えられる。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、かかる事情に鑑みて開発されたものであり、糖尿病発症に関連するヒトミトコンドリア遺伝子の異常に関する新たな情報を提供することを目的とする。また、本発明はかかるヒトミトコンドリア遺伝子の変異を検出することからなる糖尿病の診断法及び予知・予防法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、当該糖尿病に関連するヒトミトコンドリア遺伝子の変異の検出を簡便に実施するために有用な試薬及び試薬キットを提供することを目的とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ヒトミトコンドリア遺伝子異常と糖尿病との関連を解明すべく、糖尿病患者のミトコンドリア遺伝子の塩基配列を健康人のそれと比較検討していたところ、糖尿病患者のミトコンドリア遺伝子に、有意な頻度をもって新規異常が存在することを見出し、本発明を開発するに至った。

【0013】すなわち、本発明は、次に示すヒトミトコンドリア遺伝子に由来する DNA である。

【0014】以下の (a) 又は (b) の DNA からなる変異ヒトミトコンドリア遺伝子の少なくとも塩基番号 3 4 2 6 部位を含みヒトミトコンドリア遺伝子の同定特異性を保持する塩基長からなる DNA:

(a) 正常ヒトミトコンドリア遺伝子において、その塩基配列の 3 4 2 6 位がアデニン (A) からグアニン

(G) に変異してなる DNA;

(b) (a) の DNA の塩基配列において、塩基番号 3 4 2 6 部位を除いて 1 若しくは数個の塩基が欠失、置換若しくは付加された DNA 断片であって、該塩基の欠失、置換及び付加が突然変異に起因するものであるヒトミトコンドリア遺伝子の DNA。

【0015】なお上記に示す DNA とは、ヒトミトコンドリア遺伝子に対応する全長の DNA (約 16.6 kb p) のみならず、その一部、すなわち該遺伝子の特定部

位 (塩基番号 3 4 2 6 位) を含む部分 DNA (DNA 断片) をも包含する概念で用いられる。後者部分 DNA の塩基長としては、好適には 10~500 bp を挙げることができる。

【0016】また、本発明は上記 DNA、特に上記部分 DNA を合成するために用いられるプライマーである。より具体的なプライマーとしては、センスプライマーが配列番号 1 又は配列番号 2 に示されるいずれかであって、アンチセンスプライマーが配列番号 3 に示されるものが挙げられる。

【0017】さらに本発明は、被験者のヒトミトコンドリア遺伝子において、塩基番号 3 4 2 6 位における上記変異 (A→G3426) を検出することを特徴とするヒトミトコンドリア遺伝子異常を検出する方法である。より好適な方法として、上記のプライマーを用いて被験者のヒトミトコンドリア遺伝子の塩基番号 3 4 2 6 位を含む DNA を増幅し、得られた増幅 DNA の当該 3 4 2 6 位を含む塩基配列を解析する方法を挙げることができる。

【0018】更にまた、本発明は、前記のプライマーを含むヒトミトコンドリア遺伝子の変異 (A→G3426) 検出用試薬キット並びに該キットを有効成分とする糖尿病診断用剤である。

【0019】なお、本明細書において、アミノ酸、ペプチド、塩基配列、核酸、制限酵素、その他に関する略号による表示は、IUPAC 及び IUPAC-IUB による命名法又はその規定、及び「塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン」(平成 9 年 3 月、特許庁調整課審査基準室) に従うものとする。

【0020】また、本発明において表記する (A→G3243) または (A→G3426) とは、ヒトミトコンドリア遺伝子における塩基配列 3 2 4 3 位のアラニン (A) または 3 4 2 6 位のアラニン (A) がそれぞれグアニン (G) に点変異していることを意味する。また (G→T3423) とは、ヒトミトコンドリア遺伝子における塩基配列 3 4 2 3 位のグアニン (G) がチミン (T) に点変異していることを意味する。なお、本発明で用いる塩基番号や塩基の位置は、変異遺伝子及び DNA 断片のいずれも、正常なミトコンドリア遺伝子の塩基配列を基準として表記する。

【0021】

【発明の実施の形態】本発明は、糖尿病に関連するヒトミトコンドリア遺伝子の新規異常に関し、具体的にはヒトミトコンドリア遺伝子において、少なくとも塩基番号 3 4 2 6 位の A が G に変異してなる変異ヒトミトコンドリア遺伝子の DNA である。

【0022】なお、本発明において DNA とは、2 本鎖 DNA のみならず、それを構成するセンス鎖及びアンチセンス鎖といった各 1 本鎖 DNA を包含する趣旨である。従って、本発明の変異ヒトミトコンドリア遺伝子に

は、3426位がGに変異してなる2本鎖DNA及び1本鎖DNA（センス鎖）、並びに該センス鎖と相補的な配列を有する1本鎖DNA（アンチセンス鎖）が含まれる。

【0023】本発明の変異ヒトミトコンドリア遺伝子のDNAは、基本的には糖尿病患者のミトコンドリア遺伝子をPCR（ポリメラーゼチェーンリアクション）法にて増幅し、適当なベクターに挿入後、挿入されたDNA配列を決定することによって得られた。また、本発明の変異ミトコンドリア遺伝子の特定の変異部位は、上記糖尿病患者のヒトミトコンドリア遺伝子のDNA配列と健康人のヒトミトコンドリア遺伝子のDNA配列とを比較検討することによって決定された。

【0024】図1～図3の第1段目に、健康人が有する正常ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基番号3016～3518の塩基配列を、また図1～図3の第2～6段目に、糖尿病患者が有する変異ヒトミトコンドリア遺伝子の同塩基番号領域の塩基配列の一例を示す。図中、四角で囲んだ部位が糖尿病患者に由来するミトコンドリア遺伝子の変異部位である。なお、図1～図3の第2～6段目中の「-」は正常遺伝子配列と同じDNA配列であることを示す。また、図1～図3の第2～6段目に示すミトコンドリア遺伝子の塩基配列は、実施例2で調製された任意の5つのクローンに由来するものである。

【0025】また、図1～図3の第1段目に対応する正常ヒトミトコンドリア遺伝子の全長DNAの塩基配列において塩基番号3426位が変異した変異ヒトミトコンドリア遺伝子のDNAを配列番号4に、図1～図3の第2段目及び第3段目に対応する変異ヒトミトコンドリア遺伝子の全長DNAの塩基配列をそれぞれ配列番号5及び6に示す。

【0026】図1～図3に示されるように、DNA塩基配列分析の結果、5つのクローンのうち、2つのクローンに塩基番号3243位におけるAからGへの変異が見つかり、また5つすべてのクローンに塩基番号3423位におけるGからTへの変異および塩基番号3426位におけるAからGへの変異が見つかった。

【0027】このうち、塩基番号3243位及び3423位における変異は、糖尿病に関するヒトミトコンドリア遺伝子異常として既に報告されているものである（Van den Ouweland, J.M.W., et al.: Mutation in mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nature Genet.*, 1: 368-371, 1992; Kadowaki, T., et al.: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation in the mitochondrial gene. *N. Engl. J. Med.*, 330: 962-968, 1994; Katagiri, H., et al.: Mitochondrial diabetes mellitus: prevalence and clinical characterization of diabetes due to mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)} gene mutation in Japanese pat-

ients. *Diabetologia*, 37: 504-510, 1994)。

【0028】ミトコンドリア遺伝子は、母系遺伝 (maternal inheritance) であり、核DNAと異なって、遺伝情報は一般に卵のみから受け継がれる。しかし、卵のみから遺伝するとされているにもかかわらず、上記の塩基番号3243位の変異は全ての細胞で変異しているわけではなく、正常ヒトミトコンドリア遺伝子との共存状態で存在することがわかっている。この現象をヘテロプラスミーといい、そのヘテロプラスミーの割合が定量的にどのように遺伝するのかは現在のところ不明である。また当該3243位の変異において、その浸透率 (penetrance) と糖尿病発症についてもよく分かっていないが、既に述べたように日本人糖尿病患者における当該変異 (A→G3243) の頻度は、1%前後に過ぎない。

【0029】それに対して、本発明に係る変異 (A→G3426) は、完全に母系遺伝型の遺伝子異常であり、上記浸透率を考える必要がない。

【0030】なお、本発明のDNAは、ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列の少なくとも3426位のAがGに変異してなるものであれば、他の塩基部位において1若しくは幾つかの塩基が欠失、置換若しくは付加されていてもよい。より具体的には、塩基番号3426位の上記変異に加えて、前述する塩基番号3243位 (A→G3243) および/または塩基番号3423位 (G→T3423) の変異を含むDNAが挙げられる。また、従来から種々の疾患においてヒトミトコンドリア遺伝子の突然変異による異常が報告され、かつその変異部位が特定されている (図4)。従って、本発明の変異ヒトミトコンドリア遺伝子のDNAは、塩基番号3426位の上記変異に加えて、図4に記載されるような従来公知の突然変異若しくは将来見出される突然変異の少なくとも一つを含んでいてもよい。

【0031】糖尿病の発症に関与する遺伝子は従来から複数存在することが知られているが、本発明の変異ヒトミトコンドリア遺伝子は、それらの糖尿病発症原因遺伝子の一部を構成するものである。

【0032】従って、本発明のミトコンドリア遺伝子の変異に関する情報は糖尿病の遺伝子診断に有用であり、また必要に応じて従来公知の糖尿病関連変異もしくは将来見出される糖尿病関連変異の情報と組み合わせることによって、より一層確実な糖尿病の遺伝子診断を可能とするものである。

【0033】本発明の変異に基づく糖尿病の遺伝子診断は、基本的には被験者のミトコンドリア遺伝子に変異 (A→G3426) が存在するか否かを検出することによって行われる。よって被験物はヒトミトコンドリア遺伝子の全長DNAであってもよいが、必ずしもその必要はなく、該遺伝子の少なくとも塩基番号3426位の変異位置を含む部分DNAであってもよい。

【0034】このため、本発明はまた、前述する少なく

とも塩基番号3426位に変異(A→G)を有する変異ヒトミトコンドリア遺伝子の全長DNA(約16.6KD a)の部分DNAであって、少なくとも塩基番号3426部位を含みヒトミトコンドリア遺伝子の同定特異性を保持する塩基長からなるDNAを提供する。

【0035】すなわち、本発明にかかるDNAには、上記変異ヒトミトコンドリア遺伝子の全長DNAのみならず(以下、全長DNAともいう。)、該DNAの変異部位(A→G3426)を含む特定の塩基長からなるDNA断片(以下、部分DNAともいう)が包含される。

【0036】なお、本発明において「ヒトミトコンドリア遺伝子の同定特異性を保持する塩基長」とは、他の遺伝子と区別できるだけの(即ち、ヒトミトコンドリア遺伝子に固有の)配列を有する塩基長を意味する。この要件を充足する塩基長としては、選択するヒトミトコンドリア遺伝子領域の配列によっても異なるが、通常10bp程度以上、好ましくは20bp程度以上の長さを挙げることができる。

【0037】かかる部分DNAは、上記するように、全長DNAと同様、ヒトミトコンドリア遺伝子異常の検出並びに糖尿病診断に供される被験DNAとして有用である。また、PCR法等のDNA増幅法またはDNA伸長法を含むDNA合成法を用いて被験DNAを調製するための鋳型として有用である。

【0038】さらに、該部分DNAは本発明にかかる特定変異を検出するためのプローブとしても有用である。

【0039】本発明の部分DNAは、前述する本発明変異ヒトミトコンドリア遺伝子において、変異位置(塩基番号3426)を含み、かつ同遺伝子の同定特異性を保持すべく少なくとも10bp程度、好ましくは少なくとも20bp程度の塩基長を有するものである限り、特に制限されることなく、その用途に応じて適宜選択することができる。

【0040】通常、当該部分DNAは、例えば診断用の被験DNAとして用いられる場合には、塩基番号3426位を含む約100~500bp、好ましくは200~300bpの塩基長を含む塩基配列で構成されることが望ましい。

【0041】また、塩基番号3426位における点変異(A→G)を検出するためのプローブとして用いられる場合には、塩基番号3426位を含む約10~100bp、好ましくは10~50bp、より好ましくは10~30bpの塩基長を含む塩基配列で構成されることが望ましい。

【0042】また、本発明は被験者のヒトミトコンドリア遺伝子において、塩基番号3426位におけるアデニン(A)からグアニン(G)への塩基置換を検出することによるヒトミトコンドリア遺伝子異常の検出方法、及び該検出方法に基づく糖尿病の診断方法を提供する。

【0043】当該ヒトミトコンドリア遺伝子異常の検出

方法並びにそれに基づく糖尿病の診断方法は、本発明によって明らかにされ、特徴づけられた前記特定のミトコンドリア遺伝子変異(A→G3426)を検出するものである限りにおいて、その手法などに何ら限定はなく、公知もしくは将来得られ得る各種の方法を広く採用することができる。本発明によって検出すべき遺伝子変異が明らかにされ、これが特定されている以上、本発明の開示に従えば、その検出のための方法を適宜採用し、もしくは該方法を適宜修飾して採用することは当業者であれば容易にできる。

【0044】例えば、被験者のミトコンドリア遺伝子を対象として特定の変異(A→G3426)を検出する方法としては、特に限定はされないが、サザンハイブリダイゼーション法やドットハイブリダイゼーション法(いずれもSouthern, E.M., J. Mol. Biol., 98:503-517, 1975等参照)、ジデオキシ塩基配列決定法、またはDNAの増幅手法を組み合わせた各種の検出法、例えばPCR-RFLP(Restriction fragment length polymorphism: PCR-制限酵素断片長多型分析法)、PCR-単鎖高次構造多型分析法(Orita, M., Iwahana, H., Kanazawa, H., Hayashi, K. and Sekiya, T., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 86:2766-2770, 1989等参照)、PCR-SSO法(Specific sequence oligonucleotide: PCR-特異的配列オリゴヌクレオチド法)、PCR-SSOとドットハイブリダイゼーション法を用いる対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド法(Saiki, R. K., Bugawan, T. L., Horn, G. T., Mullis, K. B. and Erlich, H. A., Nature, 324:163-166, 1986等参照)等を例示することができる。

【0045】少量のDNA試料を用いて簡便かつ容易にしかも感度および精度の高い検出が可能である観点からは、PCR法若しくはそれに準じたDNA増幅法を組み合わせた方法が好ましい。

【0046】本発明で特定された糖尿病に関するヒトミトコンドリア遺伝子異常(A→G3426)は、ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列3426~3431位の領域に制限酵素ApaIの特異的切断サイト(GGGCC)を生じさせるため、より簡便には制限酵素断片長多型分析法(RFLP法)を用いて達成できる。従って、より好適には、PCR法又はその変法等によって被験DNAを増幅・調製し、多量に調製されかつ濃縮された被験DNAを上記RFLP法に供して上記特異的切断サイトの存在の有無を検出する方法を挙げることができる。

【0047】より具体的には、RFLP法を採用する場合の本発明のヒトミトコンドリア遺伝子異常の検出方法は、例えば次の方法に従って行われる。

【0048】まず、ヒト生体試料からミトコンドリア遺伝子のDNAを抽出し、該遺伝子の少なくとも塩基番号3426位を有する被験DNAを増幅し、多量にかつ濃縮されたサンプルを得る。次いで、増幅DNAサンプル

を制限酵素ApaIを用いて消化し、DNAの切断様式（切断の有無、切断フラグメントの塩基長など）を常法に従って確認する。すなわち、本発明の変異（A→G3426）を有する、例えば塩基番号3292～3518位からなる塩基長227bpの増幅DNAは、ApaI消化により、139bpと88bpの2つのフラグメントを生じ、一方、本発明の変異を有しない増幅DNAではこの切断様式を呈しないため、当該方法により、本発明にかかる遺伝子の変異の存在を検出することができる。

【0049】当該方法において、クローニング及び被験DNAを調製するために用いられるDNAの増幅は、例えばPCR法またはその変法に従って実施することができ、これは上記塩基番号3426位を有する所望のDNA断片を特異的に増幅するように適宜選択したプライマーを採用することにより行われる。

【0050】用いられるプライマーとしては、被験者のヒトミトコンドリア遺伝子に由来するDNAを鋳型として、少なくとも本発明の変異（A→G3426）部位を含む領域を有する一定塩基長のDNAを増幅できるように設計されたものであれば、特に制限されない。ここで増幅されるDNAの領域は、特に限定されないが、制限酵素による切断の結果、切断断片が確認できるように塩基長の差を与えるように設定するのがよい。

【0051】また、プライマーの塩基長は、通常プライマーとして機能し、採用される塩基長であれば特に制限されず、通常15～30bp程度、好ましくは20～30bp程度、より好ましくは20～25bp程度を挙げることができる。

【0052】従って本発明は、被験者のヒトミトコンドリア遺伝子に由来するDNAを鋳型として、少なくとも特定の 변異部位（A→G3426）を含む領域を有するDNAを合成できるように設計されたプライマーを提供する。

【0053】なお、ここでいうDNAの合成とは、特定のDNA（センス鎖、アンチセンス鎖）を鋳型として、その配列に相補的な配列を有するDNAを伸長及び増幅することを広く含む概念である。

【0054】本発明のプライマーは、ヒトミトコンドリア遺伝子に特異的であって、他の遺伝子と相同でなければ（例えば、繰り返し配列やパ lindローム配列でないこと等が必要）特に制限されることなく、DNAの合成の態様、合成するDNAの領域及び塩基長等に応じて適宜選択することができる。より具体的には、配列番号1及び2に示される、本発明においてそれぞれ“mtseqF”及び“mt3426F”と称されるプライマー、また配列番号3に示される本発明において“mtseqR”と称されるプライマーを挙げることができる。

【0055】当該“mtseqF”及び“mtseqR”プライマーによれば、被験者のヒトミトコンドリア遺伝子に由来するDNAを鋳型として、PCR法又はその変法によ

り、本発明の変異部位（A→G3426）を含む塩基番号3016～3518位の塩基長503bpのDNAフラグメントを合成することができる。また、当該“mt3426F”及び“mtseqR”プライマーによれば、被験者のヒトミトコンドリア遺伝子に由来するDNAまたは上記DNAフラグメントを鋳型として、PCR法又はその変法により、本発明の変異部位（A→G3426）を含む塩基番号3292～3518位の227bpの塩基長を有するDNAフラグメントを合成することができる。

【0056】なお、本発明のプライマーは、DNA自動合成機等を利用して本発明で開示する塩基配列に従って合成することができる。

【0057】なお、本発明のヒトミトコンドリア遺伝子異常の検出法において採用され得る各種の操作、例えば、DNA又はDNA断片の合成、DNAの切断、削除、付加または結合を目的とする酵素処理、DNAの単離、精製、複製、選択、DNA断片の増幅などはいずれも常法に従うことができ（分子遺伝学実験法、共立出版（株）1983年発行；PCRテクノロジー、宝酒造（株）1990年発行等参照）、また必要に応じて適宜修飾して用いることができる。

【0058】また本発明の検出法において、測定対象であるミトコンドリア遺伝子はヒトに由来するものである限り特に制限されることなく、ヒトミトコンドリア遺伝子を含む例えば血液、毛髪、生体材料組織、手術切除組織、細胞株等の生体試料から広く採取される。

【0059】ヒトミトコンドリア遺伝子の異常を検出し、またかかる方法に基づいて糖尿病の遺伝子診断を行うにあたっては、ミトコンドリア遺伝子変異（A→G3426）の検出用試薬を有効成分として含有する試薬キットを利用するのが好適である。

【0060】かかる試薬キットは、被験者のヒトミトコンドリア遺伝子に由来するDNAを鋳型として塩基番号3426位を含むDNA領域を合成できるように設計された前記のプライマーを必須成分として含有することを特徴とするものである。プライマーは、本発明の変異の検出方法に応じて適宜選択することができるが、例えば、前述するPCR-RFLP法を用いて検出する場合は、好適には、センスプライマーmtseqFとアンチセンスプライマーmtseqRのセット、又はセンスプライマーmt3426FとアンチセンスプライマーmtseqRのセットの少なくとも一種を挙げることができる。

【0061】本発明の試薬キットは、上記プライマー成分に加えて、本発明にかかる変異の存在の検出に応じた一乃至数個の試薬を組み合わせたものであってもよい。なお、かかる試薬は、採用される検出方法に応じて適宜選択採用されるが、例えば制限酵素ApaI、dATP、dUTP、dTTP、dGTP、DNA合成酵素、RNA合成酵素等を挙げることができる。

【0062】更に、当該試薬キットには、測定の実施の

便益のために適当な緩衝液、洗浄液等が含まれていてもよい。

【0063】当該本発明のヒトミトコンドリア遺伝子の異常(A→G3426)検出用試薬キットは糖尿病診断用剤として有用であり、本発明は、該試薬キットを有効成分とする糖尿病診断用剤を提供するものである。

【0064】本発明によれば、ヒトミトコンドリアの遺伝子情報に基づいて糖尿病の早期診断を行うことができ、これにより糖尿病の適切な予防と治療に多大な貢献をするものと考えられる。

【0065】

【実施例】以下、本発明の内容を実施例を用いて具体的に説明する。ただし、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

【0066】実施例1 変異ヒトミトコンドリア遺伝子のDNA断片の調製

DNA断片の調製のための鋳型となるミトコンドリアDNAを糖尿病患者の血液から抽出した。

【0067】すなわち、血液0.5mlを2500rpmで5分間遠心分離して上清を除去し、得られたペレットに0.2%NaCl 2mlを加えて転倒混和し、再度2500rpmで10分間遠心分離して上清を除去した。次いで、再度得られたペレットに10mM Tris-10mM EDTA (pH8)を450μl、10%SDS 50μl、25mg/ml Proteinase K 及び10mg/ml Rnase 2μlを加えて転倒混和し、37℃で8時間インキュベーションし、それからDNA抽出機NA-1000 (商品名: KURABO社製)を用いてDNA抽出した。

【0068】次いで、得られたミトコンドリアDNA抽出液5μlを鋳型とし、本発明のプライマー: mtseqF (配列番号1) 及び mtseqR (配列番号3) をプライマーとして、Amp Taq (Perkin Elmer社製)を用いて、PCRで増幅した(PCR反応: 94℃で1分、56℃で1分、72℃で2分のサイクルを35回実施)。

【0069】実施例2 クローニング

実施例1で得られたPCR産物を3%アガロースゲルで電気泳動を行い、得られたバンドを切り出した。次いで該バンドからSephaglas BandPrep Kit (商品名: Pharmacia Biotech社製)を用いて、DNAを抽出した。得られたDNA抽出液2μlに、pCR2.1ベクター (商品名: Invitrogen社製) 1μl 及びDNALidation Kit Ver IIのsolution I (商品名: 宝酒造社製) 3μlを混和し、16℃で2時間ライゲーションを行った。

【0070】このライゲーション液全量を、氷上で溶かしておいたコンピテント細胞JM109 (宝酒造社製) 100μlに混ぜ、氷上で30分間インキュベートした。次いで、42℃のウォーターバスに40秒間浸けてヒートショックを加えた後、直ちに氷中で2分間冷やした。これにLB培地を900μl加え、37℃で1時間

振盪培養した。この培養液を、X-GAL 0.1mM, IPTG 0.1mM及びアンピシリン50μg/mlを含むLBプレートにストリークし、37℃、オーバーナイトで培養してコロニーを形成させた。

【0071】シングルコロニーを10個ピックアップし、アンピシリン50μg/mlを含むLB培地2mlに植え継ぎ、37℃、オーバーナイトで培養し、その培養液をプラスミド抽出機PI-100Σ (商品名: KURABO社製)を用いてプラスミド抽出を行った。

10 【0072】実施例3 塩基配列の決定

Dye Terminator法を用い、ABI PROSM377 DNA Sequencer (商品名: Perkin Elmer社製)で、糖尿病患者由来のミトコンドリア遺伝子のDNAの塩基配列を決定した。

【0073】詳細には、Pre Mix 8μl、M13 forwardプライマー3.2pmol (Promega社製)、実施例2で抽出したプラスミド5μl、ミリQ水5μl及びABI cyclesequencing kit (商品名: Perkin Elmer社製)で全量20μlとし、最後にミネラルオイルを1滴加えて、Robocycler40 (商品名: STRATAGENE社製)を用いて、シーケンス反応PCRを行った(PCR反応: 96℃で30秒、50℃で15秒、60℃で4分間の反応を35サイクル)。得られたPCR産物をCentri-Sep Spin Columns (商品名: Perkin Elmer社製)で精製して乾燥し、ホルムアミド/ブルーデキストラン(5:1)5μlで溶解した。このサンプルを95℃2分間加熱処理して、ABI PROSM377 DNA Sequencerを用いて塩基配列決定を行った。

【0074】当該塩基配列決定は、実施例2で調製した任意の5つのクローンについて行い、得られた塩基配列を健康人のミトコンドリア遺伝子のDNAと比較した。結果を図1～図3に示す。

【0075】その結果、糖尿病患者に由来するミトコンドリア遺伝子の5つのクローンのうち、2つのクローンに塩基番号3243位におけるAからGへの変異が見つかり、また5つすべてのクローンに塩基番号3423位におけるGからTへの変異および塩基番号3426位におけるAからGへの変異が見つかった。このうち、3426位の変異(A→G3426)は、糖尿病に関連する変異として本発明において新たに見つかった変異である。当該変異(A→G3426)は、塩基番号3243位の変異とは異なり、5クローンともすべて変異しており完全に母系遺伝型の遺伝子異常であることが確認された。

【0076】実施例4 変異ミトコンドリア遺伝子の検出

実施例2で調製したDNA断片5μlを鋳型とし、mt3426F (配列番号2) 及びmtseqR (配列番号3) をプライマーとして、Amp Taq (Perkin Elmer社製)を用いてPCR増幅した。PCR反応は94℃で1分間、58℃で1分間及び72℃で2分間のサイクルを35回行った。得られたPCR産物を8μlに10×M Buffer

1 μ l 及び制限酵素 A p a l を 5 U 加えて 3 7 $^{\circ}$ C で 3 時間消化を行い、その後 3 % アガロースゲル電気泳動して、エチジウムブロマイド染色を行い、UV によりバンドを検出した。

【 0 0 7 7 】 その結果、2 2 7 b p のバンドの少なくとも一部が 1 3 9 b p と 8 8 b p に分かれることが観察され、ヒトミトコンドリア遺伝子の 3 4 2 6 位が変異した遺伝子であることが確認された。

【 0 0 7 8 】

配列

GCAGCCGCTA TTAAGGTTTCG

配列番号 : 2

配列の長さ : 2 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

配列

TAGAGGGTAT GGTAGATGTG

配列番号 : 3

配列の長さ : 21

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

配列

CCTCTTCTTA ACAACATACC C

配列番号 : 4

配列の長さ : 16569

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸 ミトコンドリア DNA (mtDN

A)

【配列表】

配列番号 : 1

配列の長さ : 2 0

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸 合成 DNA

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : primer

20

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸 合成 DNA

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : primer

20

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸 合成 DNA

20 配列の特徴

特徴を表す記号 : primer

21

起源

生物名 : ヒト

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : mutation

存在位置 : 3426

特徴を決定した方法 : S

30

配列

GATCACAGGT CTATACCCT ATTAACCACT CACGGGAGCT CTCCATGCAT TTGGTATTTT	60
CGTCTGGGGG GTATGCACGC GATAGCATTG CGAGACGCTG GAGCCGGAGC ACCCTATGTC	120
GCAGTATCTG TCTTTGATTC CTGCCTCATC CTATTATTTA TCGCACCTAC GTTCAATATT	180
ACAGGCGAAC ATACTTACTA AAGTGTGTTA ATTAATTAAT GCTTGTAGGA CATAATAATA	240
ACAATTGAAT GTCTGCACAG CCACCTTTCCA CACAGACATC ATAACAAAAA ATTTCCACCA	300
AACCCCCCTC CCCCCGCTTC TGGCCACAGC ACTTAAACAC ATCTCTGCCA AACCCCAAAA	360
ACAAAGAACC CTAACACCAG CCTAACCCAGA TTTCAAAATTT TATCTTTTGG CGGTATGCAC	420
TTTAAACAGT CACCCCCCAA CTAACACATT ATTTTCCCCT CCCACTCCCA TACTACTAAT	480
CTCATCAATA CAACCCCGCG CCATCCTACC CAGCACACAC ACACCGCTGC TAACCCATA	540
CCCCGAACCA ACCAAACCCC AAAGACACCC CCCACAGTTT ATGTAGCTTA CCTCCTCAAA	600
GCAATACACT GAAATGTTT AGACGGGCTC ACATCACCCC ATAAACAAAT AGGTTTGGTC	660
CTAGCCTTTC TATTAGCTCT TAGTAAGATT ACACATGCAA GCATCCCCGT TCCAGTGAGT	720
TCACCCCTCTA AATCACCAGC ATCAAAAGGA ACAAGCATCA AGCACGCAGC AATGCAGCTC	780
AAAACGCTTA GCCTAGCCAC ACCCCCACGG GAAACAGCAG TGATTAACCT TTAGCAATAA	840
ACGAAAGTTT AACTAAGCTA TACTAACCCC AGGGTTGGTC AATTCGTGC CAGCCACCGC	900
GGTCACACGA TTAACCCAAG TCAATAGAAG CCGGCGTAAA GAGTGTTTTA GATCACCCCC	960
TCCCCAATAA AGCTAAACT CACCTGAGTT GTAAAAACT CCAGTTGACA CAAAATAGAC	1020
TACGAAAGTG GCTTTAACAT ATCTGAACAC ACAATAGCTA AGACCCAAAC TGGGATTAGA	1080
TACCCCACTA TGCTTAGCCC TAAACCTCAA CAGTTAAATC AACAAAACTG CTCGCCAGAA	1140

15	16
CACTACGAGC CACAGCTTAA AACTCAAAGG ACCTGGCGGT GCTTCATATC CCTCTAGAGG	1200
AGCCTGTTCT GTAATCGATA AACCCCGATC AACCTCACCA CCTCTTGCTC AGCCTATATA	1260
CCGCCATCTT CAGCAAACCC TGATGAAGGC TACAAAGTAA GCGCAAGTAC CCACGTAAAG	1320
ACGTTAGGTC AAGGTGTAGC CCATGAGGTG GCAAGAAATG GGCTACATTT TCTACCCAG	1380
AAAACCTACGA TAGCCCTTAT GAAACTTAAAG GGTGCAAGGT GGATTAGCA GTAAACTAAG	1440
AGTAGAGTGC TTAGTTGAAC AGGGCCCTGA AGCGCGTACA CACCGCCCGT CACCTCCTC	1500
AAGTATACTT CAAAGGACAT TTAATAAAA CCCCTACGCA TTTATATAGA GGAGACAAGT	1560
CGTAACATGG TAAGTGTACT GGAAAGTGCA CTTGGACGAA CCAGAGTGTA GCTTAACACA	1620
AAGCACCCTAA CTTACACTTA GGAGATTTC AACTTAACCTG ACCGCTCTGA GCTAAACCTA	1680
GCCCCAAACC CACTCCACCT TACTACCAGA CAACCTTAGC CAAACCATTT ACCCAAATAA	1740
AGTATAGGCG ATAGAAATTG AAACCTGGCG CAATAGATAT AGTACCGCAA GGGAAAGATG	1800
AAAAATTATA ACCAAGCATA ATATAGCAAG GACTAACCCC TATACCTTCT GCATAATGAA	1860
TTAACTAGAA ATAACCTTGC AAGGAGAGCC AAAGCTAAGA CCCCCGAAAC CAGACGAGCT	1920
ACCTAAGAAC AGCTAAAAGA GCACACCCGT CTATGTAGCA AAATAGTGGG AAGATTTATA	1980
GGTAGAGGCG ACAAACCTAC CGAGCCTGGT GATAGCTGGT TGTCCAAGAT AGAATCTTAG	2040
TTCAACTTTA AATTTGCCCA CAGAACCCTC TAAATCCCCT TGTAATTTA ACTGTTAGTC	2100
CAAAGAGGAA CAGCTCTTTG GACACTAGGA AAAAACCTTG TAGAGAGAGT AAAAATTTA	2160
ACACCCATAG TAGGCCTAAA AGCAGCCACC AATTAAGAAA GCGTTCAAGC TCAACACCCA	2220
CTACCTAAAA AATCCCAAC ATATACTGA ACTCCTCACA CCAATTGGA CCAATCTATC	2280
ACCCTATAGA AGAACTAATG TTAGTATAAG TAACATGAAA ACATTCTCCT CCGCATAAGC	2340
CTGCGTCAGA TTA AACACT GAACGTGACAA TTAACAGCCC AATATCTACA ATCAACCAAC	2400
AAGTCATTAT TACCCTCACT GTCAACCCAA CACAGGCATG CTCATAAGGA AAGGTTAAAA	2460
AAAGTAAAAG GAACTCGGCA AATCTTACCC CGCCTGTTA CCAAAAACAT CACCTCTAGC	2520
ATCACCAGTA TTAGAGGCAC CGCCTGCCA GTGACACATG TTTAACGGCC GCGGTACCCT	2580
AACCGTGCAA AGGTAGCATA ATCACTTGTT CCTTAAATAG GGACCTGTAT GAATGGCTCC	2640
ACGAGGGTTC AGCTGTCTCT TACTTTTAA CAGTGAAATT GACCTGCCCC TGAAGAGGCG	2700
GGCATAACAC AGCAAGACGA GAAGACCCTA TGGAGCTTTA ATTTATTAAT GCAACAGTA	2760
CCTAACAAAC CCACAGGTCC TAAACTACCA AACCTGCATT AAAAATTTG GTTGGGGCGA	2820
CCTCGGAGCA GAACCCAAAC TCCGAGCAGT ACATGCTAAG ACTTCACCAG TCAAGCGGAA	2880
CTACTATACT CAATTGATCC AATAACTGA CCAACGGAAC AAGTTACCCT AGGGATAACA	2940
GCGCAATCCT ATTCTAGAGT CCATATCAAC AATAGGGTTT ACGACCTCGA TGTGGATCA	3000
GGACATCCCG ATGGTGCAGC CGCTATTAAA GGTTCGTTTG TTCAACGATT AAAGTCTAC	3060
GTGATCTGAG TTCAGACCGG AGTAATCCAG GTCGGTTTCT ATCTACCTTC AAATCTCTCC	3120
CTGTACGAAA GGACAAGAGA AATAAGGCCT ACTTCACAAA GCGCCTTCCC CCGTAAATGA	3180
TATCATCTCA ACTTAGTATT ATACCCACAC CCACCCAAGA ACAGGGTTTG TTAAGATGGC	3240
AGAGCCCGGT AATCGCATAA AACTTAAAC TTTACAGTCA GAGGTTCAAT TCCTCTTCTT	3300
AAACAACATC CCATGGCCAA CCTCCTACTC CTCATTGTAC CCATTCTAAT CGCAATGGCA	3360
TTCTAATGC TTACGAACG AAAAATTCTA GGCTATATAC AACTACGCAA AGGCCCAAC	3420
GTGGTGGGCC CCTACGGGCT ACTACAACCC TTCGCTGACG CCATAAACT CTTCACCAAA	3480
GAGCCCTTAA AACCCGCCAC ATCTACCATC ACCCTCTACA TCACCGCCCC GACCTTAGCT	3540
CTCACCATCG CTCTTCTACT ATGAACCCCC CTCCTCATAC CCAACCCCTT GGTCAACCTC	3600
AACCTAGGCC TCCTATTTAT TCTAGCCACC TCTAGCCTAG CCGTTTACTC AATCCTCTGA	3660
TCAGGGTGAG CATCAAATC AAACCTACGC CTGATCGGCG CACTGCGAGC AGTAGCCAA	3720
ACAATCTCAT ATGAAGTCAC CCTAGCCATC ATTCTACTAT CAACATTACT AATAAGTGGC	3780
TCCTTTAACC TCTCCACCCT TATCACAACA CAAGAACACC TCTGATTACT CCTGCCATCA	3840
TGACCCCTTG CCATAATATG ATTTATCTCC AACTAGCAG AGACCAACCG AACCCCTTC	3900
GACCTTGCCG AAGGGGAGTC CGAACTAGTC TCAGGCTTCA ACATCGAATA CGCCGAGGC	3960
CCCTTCGCCC TATTCTTCAT AGCCGAATAC ACAAACATTA TTATAATAAA CACCTCACC	4020
ACTACAATCT TCCTAGGAAC AACATATGAC GACTCTCCC CTGAACTCTA CACAACATAT	4080
TTGTCAACA AGACCTACT TCTAACCTCC CTGTTCTTAT GAATTCGAAC AGCATACCCC	4140

17	18
CGATTCCGCT ACGACCAACT CATACACCTC CTATGAAAA ACTTCCTACC ACTCACCTA	4200
GCATTACTTA TATGATATGT CTCCATACCC ATTACAATCT CCAGCATTCC CCCTCAAACC	4260
TAAGAAATAT GTCTGATAAA AGAGTTACTT TGATAGAGTA AATAATAGGA GCTTAAACCC	4320
CCTTATTTCT AGGACTATGA GAATCGAACC CATCCCTGAG AATCCAAAAT TCTCCGTGCC	4380
ACCTATCACA CCCCATCCTA AAGTAAGGTC AGCTAAATAA GCTATCGGGC CCATACCCCG	4440
AAAATGTTGG TTATACCCTT CCCGTACTAA TTAATCCCCT GGCCCAACCC GTCATCTACT	4500
CTACCATCTT TGCAGGCACA CTCATCACAG CGCTAAGCTC GCACTGATTT TTTACCTGAG	4560
TAGGCCTAGA AATAAACATG CTAGCTTTTA TTCCAGTTCT AACCAAAAAA ATAAACCTC	4620
GTTCCACAGA AGCTGCCATC AAGTATTTCC TCACGCAAGC AACCGCATCC ATAATCCTTC	4680
TAATAGCTAT CCTCTTCAAC AATATACTCT CCGGACAATG AACCATACC AATACTACCA	4740
ATCAATACTC ATCATTAAATA ATCATAATAG CTATAGCAAT AAAACTAGGA ATAGCCCCCT	4800
TTCACCTCTG AGTCCCAGAG GTTACCCAAG GCACCCCTCT GACATCCGGC CTGCTTCTTC	4860
TCACATGACA AAAACTAGCC CCCATCTCAA TCATATACCA AATCTCTCCC TACTAAACG	4920
TAAGCCTTCT CCTCACTCTC TCAATCTTAT CCATCATAGC AGGCAGTTGA GGTGGATTAA	4980
ACCAGACCCA GCTACGCAAA ATCTTAGCAT ACTCCTCAAT TACCCACATA GGATGAATAA	5040
TAGCAGTTCT ACCGTACAAC CCTAACATAA CCATTCTTAA TTAACTATT TATATTATCC	5100
TAACTACTAC CGCATTCTTA CTACTCAACT TAAACTCCAG CACCACGACC CTACTACTAT	5160
CTCGCACCTG AAACAAGCTA ACATGACTAA CACCCTTAAT TCCATCCACC CTCCTCTCCC	5220
TAGGAGGCCT GCCCCCGCTA ACCGGCTTTT TGCCCAAAATG GGCCATTATC GAAGAATTCA	5280
CAAAAAACAA TAGCCTCATC ATCCCCACCA TCATAGCCAC CATCACCTC CTAAACCTCT	5340
ACTTCTACCT ACGCCTAATC TACTCCACCT CAATCACACT ACTCCCATTA TCTAACACG	5400
TAAAAATAAA ATGACAGTTT GAACATACAA AACCCACCCC ATTCCTCCCC ACACTCATCG	5460
CCCTTACCAC GCTACTCCTA CCTATCTCCC CTTTATACT AATAATCTTA TAGAAATTTA	5520
GGTTAAATAC AGACCAAGAG CCTTCAAAGC CCTCAGTAAG TTGCAATACT TAATTTCTGT	5580
AACAGCTAAG GACTGCAAAA CCCCACTCTG CATCAACTGA ACGCAATCA GCCACTTTAA	5640
TTAAGCTAAG CCCTTACTAG ACCAATGGGA CTAAACCCA CAAACACTTA GTTAACAGCT	5700
AAGCACCTA ATCAACTGGC TTCAATCTAC TTCTCCGCC GCGGGAAAA AAGCGGGAG	5760
AAGCCCCGGC AGGTTTGAAG CTGCTTCTC GAATTTGCAA TTCAATATGA AAATCACCTC	5820
GGAGCTGGTA AAAAGAGGCC TAACCCCTGT CTTTAGATTT ACAGTCCAAT GCTTCACTCA	5880
GCCATTTTAC CTCACCCCA CTGATGTTG CCGACCGTTG ACTATTCTCT ACAAACCACA	5940
AAGACATTGG AACACTATAC CTATTATTG GCGCATGAGC TGGAGTCTTA GGCACAGCTC	6000
TAAGCCTCCT TATTCGAGCC GAGCTGGGCC AGCCAGGCAA CCTTCTAGGT AACGACCACA	6060
TCTACAACGT TATCGTCACA GCCATGCAT TTGTAATAAT CTCTTCATA GTAATACCCA	6120
TCATAATCGG AGGCTTTGGC AACTGACTAG TTCCCCTAAT AATCGGTGCC CCCGATATGG	6180
CGTTTCCCG CATAAACAA ATAAGCTTCT GACTCTTACC TCCCTCTCTC CTACTCTGTC	6240
TCGCATCTGC TATAGTGGAG GCGGAGCAG GAACAGGTTG AACAGTCTAC CCTCCCTTAG	6300
CAGGGAACCTA CTCCCACCTT GGAGCCTCCG TAGACCTAAC CATCTTCTCC TTACACCTAG	6360
CAGGTGTCTC CTCTATCTTA GGGGCCATCA ATTTATCAC AACAAATTATC AATATAAAC	6420
CCCCTGCCAT AACCAATAC CAAACGCCCC TCTTCGTCTG ATCCGTCTTA ATCACAGCAG	6480
TCCTACTTCT CCTATCTCTC CCAGTCTAG CTGCTGGCAT CACTATACTA CTAACAGACC	6540
GCAACCTCAA CACCACCTTC TTCGACCCCG CCGGAGGAGG AGACCCCATT CTATACCAAC	6600
ACCTATTCTG ATTTTTCGGT CACCCTGAAG TTTATATTCT TATCCTACCA GGCTTCGGAA	6660
TAATCTCCA TATTGTAAT TACTACTCCG GAAAAAAGA ACCATTTGGA TACATAGGTA	6720
TGGTCTGAGC TATGATATCA ATTGGCTTCC TAGGGTTTAT CGTGTGAGCA CACCATATAT	6780
TTACAGTAGG AATAGACGTA GACACAGCAG CATATTTCAC CTCCGCTACC ATAATCATCG	6840
CTATCCCCAC CGGCGTCAAA GTATTTAGCT GACTCGCCAC ACTCCACGGA AGCAATATGA	6900
AATGATCTGC TGCAGTGCTC TGAGCCCTAG GATTCATCTT TCTTTTACC GTAGGTGGCC	6960
TGACTGGCAT TGTATTAGCA AACTCATCAC TAGACATCGT ACTACAGCAG ACGTACTACG	7020
TTGTAGCCCA CTTCCACTAT GTCCTATCAA TAGGAGCTGT ATTTGCCATC ATAGGAGGCT	7080
TCATTTACTG ATTTCCCTTA TTCTCAGGCT ACACCCTAGA CCAAACCTAC GCCAAATCC	7140

19	20
ATTTCATAT CATATTCATC GCGGTAAATC TAACTTTCTT CCCACAACAC TTTCTCGGCC	7200
TATCCGGAAT GCGCCGACGT TACTCGGACT ACCCGGATGC ATACACCACA TGAACATCC	7260
TATCATCTGT AGGCTCATTC ATTTCTCTAA CAGCAGTAAT ATTAATAATT TTCATGATTT	7320
GAGAAGCCTT CGCTTCGAAG CGAAAAGTCC TAATAGTAGA AGAACCCCTCC ATAAACCTGG	7380
AGTGACTATA TGGATGCCCC CCACCCTACC ACACATTCGA AGAACCCGTA TACATAAAAT	7440
CTAGACAAAA AAGGAAGGAA TCGAACCCCC CAAAGCTGGT TTCAGCCAA CCCCATGGCC	7500
TCCATGACTT TTTCAAAAAG GTATTAGAAA AACCATTTC TAACCTTTGTC AAAGTTAAAT	7560
TATAGGCTAA ATCCTATATA TCTTAATGGC ACATGCAGCG CAAGTAGGTC TACAAGACGC	7620
TACTTCCCCT ATCATAAGAG AGCTTATCAC CTTTCATGAT CAGGCCCTCA TAATCATTTT	7680
CCTTATCTGC TTCCTAGTCC TGTATGCCCT TTTCTAACA CTCACAACAA AACTAACTAA	7740
TACTAACATC TCAGACGCTC AGGAAATAGA AACCGTCTGA ACTATCCTGC CCGCCATCAT	7800
CCTAGTCCTC ATCGCCCTCC CATCCCTACG CATCCTTTAC ATAACAGACG AGGTCAACGA	7860
TCCCTCCCTT ACCATCAAAAT CAATTGGCCA CCAATGGTAC TGAACCTACG AGTACACCGA	7920
CTACGGCGGA CTAATCTTCA ACTCCTACAT ACTTCCCCCA TTATTCCTAG AACCCAGCGA	7980
CCTGCGACTC CTTGACGTTG ACAATCGAGT AGTACTCCCG ATTGAAGCCC CCATTCTGAT	8040
AATAATTACA TCACAAGACG TCTTGCACTC ATGAGCTGTC CCCACATTAG GCTTAAAAAC	8100
AGATGCAATT CCGGACGTC TAAACCAAAC CACTTTCACC GCTACACGAC CGGGGGTATA	8160
CTACGGTCAA TGCTCTGAAA TCTGTGGAGC AAACCACAGT TTCATGCCCA TCGTCTAGA	8220
ATTAATTCCC CTA AAAATCT TTGAAATAGG GCGCGTATT ACCCTATAGC ACCCCCTCTA	8280
CCCCCTCTAG AGCCCACTGT AAAGCTAACT TAGCATTAACT CTTTAAAGTT AAAGATTAA	8340
AGAACCAACA CCTCTTTACA GTGAAATGCC CCAACTAAAT ACTACCGTAT GGCCACCAT	8400
AATTACCCCC ATACTCCTTA CACTATTCTT CATCACCCAA CTA AAAATAT TAAACACAAA	8460
CTACCACCTA CCTCCCTCAC CAAAGCCCAT AAAAATAAAA AATTATAACA AACCTGAGA	8520
ACCAAAATGA ACGAAAATCT GTTCGCTTCA TTCATTGCCC CCACAATCCT AGGCCTACCC	8580
GCCGCACTAC TGATCATCTT ATTTCCCTCT CTATTGATCC CCACCTCAA ATATCTCATC	8640
AACAACCGAC TAATCACCAC CCAACAATGA CTAATCAAAC TAACCTCAA ACAATGATA	8700
ACCATACACA ACATAAAGG ACGAACCTGA TCTCTTATAC TAGTATCCTT AATCAITTTT	8760
ATTGCCACAA CTAACCTCCT CGGACTCCTG CCTCACTCAT TTACACCAAC CACCCAACTA	8820
TCTATAAACC TAGCCATGGC CATCCCTTA TGAGCGGGCA CAGTGATTAT AGGCTTTCGC	8880
TCTAAGATTA AAAATGCCCT AGCCCACTTC TTACCACAAG GCACACCTAC ACCCTTATC	8940
CCCATACTAG TTATTATCGA AACCATCAGC CTACTCATT CACCAATAGC CCTGGCCGTA	9000
CGCCTAACCG CTAACATTAC TGCAGGCCAC CTACTCATGC ACCTAATTGG AAGCGCCACC	9060
CTAGCAATAT CAACCATTA CTTTCCCTCT ACACCTTATCA TCTTCACAAT TCTAATTCTA	9120
CTGACTATCC TAGAAATCGC TGTGCGCTTA ATCCAAGCCT ACGTTTTTAC ACTTCTAGTA	9180
AGCCTCTACC TGCACGACAA CACATAATGA CCCACCAATC ACATGCCTAT CATATAGTAA	9240
AACCCAGCCC ATGACCCCTA ACAGGGGCC TCTCAGCCCT CCTAATGACC TCCGCCCTAG	9300
CCATGTGATT TCACTTCCAC TCCATAACGC TCCTCATACT AGGCCTACTA ACCAACACAC	9360
TAACCATATA CCAATGATGG CGCGATGTAA CACGAGAAAG CACATACCAA GGCCACCACA	9420
CACCACCTGT CCAAAAAGGC CTTGATACG GGATAATCCT ATTTATTACC TCAGAAGTTT	9480
TTTTCTTCGC AGGATTTTTT TGAGCCTTTT ACCACTCCAG CCTAGCCCTT ACCCCCAAT	9540
TAGGAGGGCA CTGGCCCGA ACAGGCATCA CCCCCTAAA TCCCTAGAA GTCCCACTCC	9600
TAAACACATC CGTATTACTC GCATCAGGAG TATCAATCAC CTGAGCTCAC CATAGCTAA	9660
TAGAAAACAA CCGAAACCAA ATAATTCAAG CACTGCTTAT TACAATTTA CTGGGTCTCT	9720
ATTTTACCCT CCTACAAGCC TCAGAGTACT TCGAGTCTCC CTTACCACTT TCCGACGGCA	9780
TCTACGGCTC AACATTTTTT GTAGCCACAG GCTTCCACGG ACTTCACGTC ATTATTGGCT	9840
CAACTTTCCT CACTATCTGC TTCATCCGCC AACTAATATT TCACTTTACA TCCAAACATC	9900
ACTTTGGCTT CGAAGCCGCC GCCTGATACT GGCATTTTGT AGATGTGGTT TGACTATTTC	9960
TGTATGTCTC CATCTATTGA TGAGGGTCTT ACTCTTTTAG TATAAATAGT ACCGTAACT	10020
TCCAATTAAC TAGTTTTGAC AACATTCAAA AAAGAGTAAT AAATTCGCC TTAATTTTAA	10080
TAATCAACAC CCTCCTAGCC TTACTACTAA TAATTATTAC ATTTTGACTA CCACAACCTA	10140

21

22

ACGGCTACAT AGAAAAATCC ACCCCTTACG AGTGCGGCTT CGACCCTATA TCCCCCGCCC 10200
 GCGTCCCTTT CTCCATAAAA TTCTTCTTAG TAGCTATTAC CTTCTTATTA TTTGATCTAG 10260
 AAATTGCCCT CTTTTTACCC CTACCATGAG CCTACAAAC AACTAACCTG CCACTAATAG 10320
 TTATGTCATC CCTCTTATTA ATCATCATCC TAGCCCTAAG TCTGGCCTAT GAGTGACTAC 10380
 AAAAAGGATT AGACTGAACC GAATTGGTAT ATAGTTTAAA CAAAACGAAT GATTTCGACT 10440
 CATTAAATTA TGATAATCAT ATTTACCAA TGCCCTCAT TTACATAAAT ATTATACTAG 10500
 CATTIACCAT CTCACTTCTA GGAATACTAG TATATCGCTC ACACCTCATA TCCTCCCTAC 10560
 TATGCCTAGA AGGAATAATA CTATCGCTGT TCATTATAGC TACTCTCATA ACCCTCAACA 10620
 CCCACTCCCT CTTAGCCAAT ATTGTGCCTA TTGCCATACT AGTCTTTGCC GCCTGCGAAG 10680
 CAGCGGTGGG CCTAGCCCTA CTAGTCTCAA TCTCCAACAC ATATGGCCTA GACTACGTAC 10740
 ATAACCTAAA CCTACTCCAA TGCTAAAACT AATCGTCCCA ACAATTATAT TACTACCACT 10800
 GACATGACTT TCCAAAAAAC ACATAATTG AATCAACACA ACCACCCACA GCCTAATTAT 10860
 TAGCATCATC CCTCTACTAT TTTTAAACCA AATCAACAAC AACCTATTTA GCTGTTCCCC 10920
 AACCTTTTCC TCCGACCCCC TAACAACCCC CCTCCTAATA CTAACCTACCT GACTCCTACC 10980
 CCTCACAATC ATGGCAAGCC AACGCCACTT ATCCAGTGAA CCACTATCAC GAAAAAACT 11040
 CTACCTCTCT ATACTAATCT CCCTACAAAT CTCCTTAATT ATAACATTCA CAGCCACAGA 11100
 ACTAATCATA TTTTATATCT TCTTCGAAAC CACACTTATC CCCACCTTGG CTATCATCAC 11160
 CCGATGAGGC AACCAGCCAG AACGCCTGAA CGCAGGCACA TACTTCCTAT TCTACACCCT 11220
 AGTAGGCTCC CTTCCCTAC TCATCGCACT AATTTACACT CACAACACCC TAGGCTCACT 11280
 AAACATTCTA CTAACCTACT TCACTGCCCA AGAACTATCA AACTCCTGAG CCAATAACTT 11340
 AATATGACTA GCTTACACAA TAGCTTTTAT AGTAAAGATA CCTCTTTACG GACTCCACTT 11400
 ATGACTCCCT AAAGCCCATG TCGAAGCCCC CATCGCTGGG TCAATAGTAC TTGCCGCAGT 11460
 ACTCTTAAAA CTAGGCGGCT ATGGTATAAT ACGCCTCACA CTCATTCTCA ACCCCCTGAC 11520
 AAAACACATA GCCTACCCCT TCCTTGTAAT ATCCCTATGA GGCATAATTA TAACAAGCTC 11580
 CATCTGCCTA CGACAAACAG ACCTAAAATC GCTCATTGCA TACTCTTCAA TCAGCCACAT 11640
 AGCCCTCGTA GTAAACAGCA TTCTCATCCA AACCCCTGA AGCTTCACCG GCGCAGTCAT 11700
 TCTCATAATC GCCCACGGGC TTACATCCTC ATTACTATTC TGCCTAGCAA ACTCAAATA 11760
 CGAACGCACT CACAGTGGCA TCATAATCCT CTCTCAAGGA CTTCAAATC TACTCCCACT 11820
 AATAGCTTTT TGATGACTTC TAGCAAGCCT CGCTAACCTC GCCTTACCCC CCACTATTAA 11880
 CCTACTGGGA GAACTCTCTG TGCTAGTAAC CACGTTCTCC TGATCAAATA TCACTCTCCT 11940
 ACTTACAGGA CTCAACATAC TAGTCACAGC CCTATACTCC CTCTACATAT TTACCACAAC 12000
 ACAATGGGGC TCACTACCCC ACCACATTAA CAACATAAAA CCCTCATTCA CACGAGAAAA 12060
 CACCCTCATG TTCATACACC TATCCCCAT TCTCCTCCTA TCCCTCAACC CCGACATCAT 12120
 TACCGGGTTT TCCTCTTGTA AATATAGTTT AACCAAAACA TCAGATTGTG AATCTGACAA 12180
 CAGAGGCTTA CGACCCCTTA TTTACCGAGA AAGCTCACAA GAACTGCTAA CTCATGCCCC 12240
 CATGTCTAAC AACATGGCTT TCTCAACTTT TAAAGGATAA CAGCTATCCA TTGGTCTTAG 12300
 GCCCCAAAAA TTTTGGTGCA ACTCCAAATA AAAGTAATAA CCATGCACAC TACTATAACC 12360
 ACCCTAACCC TGACTTCCCT AATTCCCCC ATCCTTACCA CCCTCGTTAA CCTAACAAA 12420
 AAAAATCAT ACCCCCATTA TGTAATAATCC ATTGTGCGAT CCACCTTTAT TATCAGTCTC 12480
 TTCCCCACAA CAATATTTCAT GTGCCTAGAC CAAGAAGTTA TTATCTCGAA CTGACACTGA 12540
 GCCACAACCC AAACAACCCA GCTCTCCCTA AGCTTCAAAC TAGACTACTT CTCCATAATA 12600
 TTCATCCCTG TAGCATTGTT CGTTACATGG TCCATCATAG AATTCTCACT GTGATATATA 12660
 AACTCAGACC CAAACATTAA TCAGTTCTTC AAATATCTAC TCATCTTCCT AATTACCATA 12720
 CTAATCTTAG TTACCGTAA CAACCTATTC CAACGTGTTA TCGGCTGAGA GGGCGTAGGA 12780
 ATTATATCCT TCTTGCTCAT CAGTTGATGA TACGCCCGAG CAGATGCCAA CACAGCAGCC 12840
 ATTCAAGCAA TCCTATACAA CCGTATCGGC GATATCGGTT TCATCCTCGC CTTAGCATGA 12900
 TTTATCCTAC ACTCCAATC ATGAGACCCA CAACAAATAG CCCTTCTAAA CGTAATCCA 12960
 AGCCTCACC CACTACTAGG CCTCCTCCTA GCAGCAGCAG GCAATCAGC CCAATTAGGT 13020
 CTCCACCCCT GACTCCCTC AGCCATAGAA GGCCCCACCC CAGTCTCAGC CTAATCCAC 13080
 TCAAGCACTA TAGTTGTAGC AGGAATCTTC TTAATCATCC GCTTCCACCC CTAAGCAGAA 13140

23

24

AATAGCCAC TAATCCAAAC TCTAACATA TGCTTAGGCG CTATCACCAC TCTGTTCCGA 13200
 GCAGTCTGCG CCCTTACACA AAATGACATC AAAAAAATCG TAGCCTTCTC CACTTCAAGT 13260
 CAACTAGGAC TCATAATAGT TACAATCGGC ATCAACCAAC CACACCTAGC ATTCCTGCAC 13320
 ATCTGTACCC ACGCCTTCTT CAAAGCCATA CTATTATGT GCTCCGGGTC CATCATCCAC 13380
 AACCTTAACA ATGAACAAGA TATTCGAAAA ATAGGAGGAC TACTCAAAAC CATACCTCTC 13440
 ACTTCAACCT CCCTCACCAT TGGCAGCCTA GCATTAGCAG GAATACCTTT CCTCACAGGT 13500
 TTCTACTCCA AAGACCACAT CATCGAAACC GCAAACATAT CATAACAAA CGCCTGAGCC 13560
 CTATCTATTA CTCTCATCGC TACCTCCCTG ACAAGCGCCT ATAGCACTCG AATAATTCTT 13620
 CTCACCCTAA CAGGTCAACC TCGCTTCCCC ACCCTTACTA ACATTAACGA AAATAACCCC 13680
 ACCCTACTAA ACCCCATTAA AGGCCTGGCA GCGGAAGCC TATTCGCAGG ATTTCTCATT 13740
 ACTAACACA TTTCCCCCGC ATCCCCCTTC CAAACAACAA TCCCCCTCTA CCTAAAACTC 13800
 ACAGCCCTCG CTGTCACTTT CCTAGGACTT CTAACAGCCC TAGACCTCAA CTACCTAACC 13860
 AACAACTTA AAATAAAATC CCCACTATGC ACATTTTATT TCTCCAACAT ACTCGGATTC 13920
 TACCCTAGCA TCACACCCG CACAATCCCC TATCTAGGCC TTCTTAGGAG CCAAAACCTG 13980
 CCCCTACTCC TCCTAGACCT AACCTGACTA GAAAAGCTAT TACCTAAAAC AATTTACAG 14040
 CACCAATCT CCACCTCCAT CATCACCTCA ACCCAAAAG GCATAATTAA ACTTTACTTC 14100
 CTCTCTTCT TCTTCCACT CATCTAACC CTAACCTAA TCACATAACC TATTCCTCCG 14160
 AGCAATCTCA ATTACAATAT ATACACCAAC AAACAATGGT CAACCAGTAA CTACTACTAA 14220
 TCAACGCCCA TAATCATACA AAGCCCCCGC ACCAATAGGA TCCTCCCGAA TGAACCTGA 14280
 CCCCTCTCT TCATAAATTA TTCAGCTTCC TACACTATTA AAGTTTACCA CAACCACCAC 14340
 CCCATCATAC TCTTTACCC ACAGGACGAA TCCTACCTCC ATCGTAACC CCACTAAAAC 14400
 ACTCACCAAG ACCTCAACCC CTGACCCCCA TGCCTCAGGA TACTCCTCAA TAGCCATCGC 14460
 TGTAATATAT CCAAAGACAA CCATCATTC CCCTAAATAA ATTAAAAAA CTATTAAACC 14520
 CATATAACCT CCCCCAAAT TCAGAATAAT AACACACCCG ACCACACCGC TAACAATCAA 14580
 TACTAAACCC CCATAAATAG GAGAAGGCTT AGAAGAAAAC CCCACAAACC CCATTACTAA 14640
 ACCCACTC AACAGAAACA AAGCATACAT CATTATTCTC GCACGGACTA CAACCACGAC 14700
 CAATGATATG AAAAACCATC GTTGTATTTC AACTACAAGA ACACCAATGA CCCCAATACG 14760
 CAAATTAAC CCCTAATAA AATTAATTAA CCACTCATTC ATCGACCTCC CCACCCATC 14820
 CAACATCTCC GCATGATGAA ACTTCGGCTC ACTCCTTGGC GCCTGCCTGA TCCTCCAAAT 14880
 CACCACAGGA CTATTCCTAG CCATGCACTA CTCACCAGAC GCCTCAACCG CTTTTCATC 14940
 AATCGCCAC ATCACTCGAG ACGTAAATTA TGGCTGAATC ATCCGCTACC TTCACGCCAA 15000
 TGGCGCCTCA ATATTCTTTA TCTGCCTCTT CCTACACATC GGGCGAGGCC TATATTACGG 15060
 ATCATTCTC TACTCAGAAA CCTGAAACAT CGGCATTATC CTCTGCTTG CAACTATAGC 15120
 AACAGCCTTC ATAGGCTATG TCCTCCCGTG AGGCCAAATA TCATTCTGAG GGGCCACAGT 15180
 AATTACAAAC TTAATATCCG CCATCCATA CATTGGGACA GACCTAGTTC AATGAATCTG 15240
 AGGAGGCTAC TCAGTAGACA GTCCACCCCT CACACGATTC TTTACCTTTC ACTTCATCTT 15300
 GCCCTTCATT ATTGCAGCCC TAGCAACACT CCACCTCCTA TTCTTGACAG AAACGGGATC 15360
 AAACAACCCC CTAGGAATCA CCTCCATTC CGATAAAATC ACCTTCCACC CTACTACAC 15420
 AATCAAAGAC GGCCTCGGCT TACTTCTCTT CCTTCTCTCC TTAATGACAT TAACACTATT 15480
 CTCACCAGAC CTCTAGGCG ACCCAGACAA TTATACCCTA GCCAACCCCT TAAACACCCC 15540
 TCCCACATC AAGCCCGAAT GATATTCTCT ATTCGCCTAC ACAATTCTCC GATCCGTCCC 15600
 TAACAACTA GGAGGCGTCC TTGCCCTATT ACTATCCATC CTCATCCTAG CAATAATCCC 15660
 CATCTCCAT ATATCCAAAC AACAAAGCAT AATATTTGCG CCACTAAGCC AATCACTTTA 15720
 TTGACTCCTA GCGCAGACC TCCTCATTCT AACCTGAATC GGAGGACAAC CAGTAAGCTA 15780
 CCCTTTTACC ATCATTGGAC AAGTAGCATC CGTACTATAC TTCACAACA TCCTAATCCT 15840
 AATACCAACT ATCTCCCTAA TTGAAAACAA AATACTCAA TGGGCCTGTC CTGTAGTAT 15900
 AAATAATAC ACCAGTCTTG TAAACCGGAG ATGAAAACCT TTTTCAAGG ACAAATCAGA 15960
 GAAAAAGTCT TTAACCTCAC CATTAGCACC CAAAGCTAAG ATTCTAATTT AACTATTCT 16020
 CTGTTCTTTC ATGGGGAAGC AGATTGCGGT ACCACCAAG TATTGACTCA CCCATCAACA 16080
 ACCGCTATGT ATTCGTACA TTAAGTCCAG CCACCATGAA TATTGTACGG TACCATAAAT 16140

25	ACTTGACCAC CTGTAGTACA TAAAAACCCA ATCCACATCA AAACCCCTC CCCATGCTTA	16200
	CAAGCAAGTA CAGCAATCAA CCCTCAACTA TCACACATCA ACTGCAACTC CAAAGCCACC	16260
	CCTCACCAC TAGGATACCA ACAAACCTAC CCACCCTTAA CAGTACATAG TACATAAAGC	16320
	CATTTACCGT ACATAGCACA TTACAGTCAA ATCCCTTCTC GTCCCATGG ATGACCCCCC	16380
	TCAGATAGGG GTCCCTTGAC CACCATCCTC CGTGAAATCA ATATCCCGCA CAAGAGTGCT	16440
	ACTCTCCTCG CTCCGGGCCC ATAACACTTG GGGGTAGCTA AAGTGAAGT TATCCGACAT	16500
	CTGGTTCTTA CTTCAGGGTC ATAAAGCCTA AATAGCCAC ACGTTCCCT TAAATAAGAC	16560
	ATCACGATG	16569

配列番号 : 5

配列の長さ : 16569

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸 ミトコンドリアDNA (mtDN

A)

起源

10 生物名 : ヒト

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : mutation

存在位置 : 3243. 3423. 3426

特徴を決定した方法 : S

配列

GATCACAGGT CTATCACCTT ATTAACCACT CACGGGAGCT CTCCATGCAT TTGGTATTTT	60
CGTCTGGGGG GTATGCACGC GATAGCATTG CGAGACGCTG GAGCCGGAGC ACCCTATGTC	120
GCAGTATCTG TCTTTGATTG CTGCCTCATC CTATTATTTA TCGCACCTAC GTTCAATATT	180
ACAGGCGAAC ATACTTACTA AAGTGTGTTA ATTAATTAAT GCTTGTAGGA CATAATAATA	240
ACAATTGAAT GTCTGCACAG CCACTTTCCA CACAGACATC ATAACAAAAA ATTTCCACCA	300
AACCCCCCTT CCCCCGCTT TGGCCACAGC ACTTAAACAC ATCTCTGCCA AACCCAAAAA	360
ACAAAGAACC CTAACCCAG CTAACCCAGA TTTCAAAATT TATCTTTTGG CGGTATGCAC	420
TTTTAACAGT CACCCCCCAA CTAACACATT ATTTTCCCTT CCACTCCCA TACTACTAAT	480
CTCATCAATA CAACCCCGC CCATCCTACC CAGCACACAC ACACCGCTGC TAACCCCAATA	540
CCCGGAACCA ACCAAACCCC AAAGACACCC CCCACAGTTT ATGTAGCTTA CCTCCTCAAA	600
GCAATACACT GAAAATGTTT AGACGGGCTC ACATCACCCC ATAAACAAAT AGGTTTGTC	660
CTAGCCTTTC TATTAGCTCT TAGTAAGATT ACACATGCAA GCATCCCCGT TCCAGTGAGT	720
TCACCTCTA AATCACCAG ATCAAAAGGA ACAAGCATCA AGCACGCAGC AATGCAGCTC	780
AAAACGCTTA GCCTAGCCAC ACCCCACGG GAAACAGCAG TGATTAACCT TTAGCAATAA	840
ACGAAAGTTT AACTAAGCTA TACTAACCCC AGGGTTGGTC AATTTCTGTC CAGCCACCGC	900
GGTCACACGA TTAACCCAAG TCAATAGAAG CCGGCGTAA GAGTGTTTA GATCACCCCC	960
TCCCCAATA AGCTAAACT CACCTGAGTT GTAAAAACT CCAGTTGACA CAAATAGAC	1020
TACGAAAGTG GCTTTAATAT ATCTGAACAC ACAATAGCTA AGACCCAAAC TGGGATTAGA	1080
TACCCCACTA TGCTTAGCCC TAAACCTCAA CAGTTAAATC AACAAAACTG CTGCCAGAA	1140
CACTACGAGC CACAGCTTAA AACTCAAAGG ACCTGGCGGT GCTTCATATC CCTCTAGAGG	1200
AGCCTGTTCT GTAATCGATA AACCCCGATC AACCTCACC CCTCTGCTC AGCCTATATA	1260
CCGCCATCTT CAGCAAACCC TGATGAAGGC TACAAAGTAA GCGCAAGTAC CCACGTAAAG	1320
ACGTTAGGTC AAGGTGTAGC CCATGAGGTG GCAAGAAATG GGCTACATTT TCTACCCAG	1380
AAAACACGA TAGCCCTTAT GAAACTTAAG GGTGGAAGGT GGATTAGCA GTAAACTAAG	1440
AGTAGAGTGC TTAGTTGAAC AGGGCCCTGA AGCGCGTACA CACCGCCCGT CACCTCCTC	1500
AAGTATACTT CAAAGGACAT TTAATAAAA CCCCTACGCA TTTATATAGA GGAGACAAGT	1560
CGTAACATGG TAAGTGTACT GGAAGTGCA CTTGGACGAA CCAGAGTGTA GCTTAACACA	1620
AAGCACCCAA CTTACACTTA GGAGATTTC ACTTAAGTTG ACCGCTCTGA GCTAAACCTA	1680
GCCCCAACCC CACTCCACCT TACTACCAGA CAACCTTAGC CAAACCATTT ACCCAAATAA	1740
AGTATAGGCG ATAGAAATTG AAACCTGGCG CAATAGATAT AGTACCGCAA GGGAAAGATG	1800
AAAAATTATA ACCAAGCATA ATATAGCAAG GACTAACCCC TATACCTTCT GCATAATGAA	1860
TTAACTAGAA ATAACCTTGC AAGGAGAGCC AAAGCTAAGA CCCCCGAAAC CAGACGAGCT	1920
ACCTAAGAAC AGCTAAAAGA GCACACCCGT CTATGTAGCA AAATAGTGGG AAGATTTATA	1980
GGTAGAGGCG ACAAACCTAC CGAGCCTGGT GATAGCTGGT TGTCCAAGAT AGAATCTTAG	2040

27

28

TTCAACTTTA	AATTTGCCCA	CAGAACCCTC	TAAATCCCCT	TGTAAATTTA	ACTGTTAGTC	2100
CAAAGAGGAA	CAGCTCTTGG	GACACTAGGA	AAAAACCTTG	TAGAGAGAGT	AAAAAATTTA	2160
ACACCCATAG	TAGGCCTAAA	AGCAGCCACC	AATTAAGAAA	GCGTTCAAGC	TCAACACCCA	2220
CTACCTAAAA	AATCCCAAAC	ATATAACTGA	ACTCCTCACA	CCCAATTGGA	CCAATCTATC	2280
ACCCTATAGA	AGAACTAATG	TTAGTATAAG	TAACATGAAA	ACATTCTCCT	CCGCATAAGC	2340
CTGCGTCAGA	TTAAACAACT	GAAC TGACAA	TTAACAGCCC	AATATCTACA	ATCAACCAAC	2400
AAGTCATTAT	TACCCTCACT	GTCAACCCAA	CACAGGCATG	CTCATAAGGA	AAGGTTAAAA	2460
AAAGTAAAAG	GAAC TCGGCA	AATCTTACCC	CGCCTGTTTA	CCAAAAACAT	CACCTCTAGC	2520
ATCACCAGTA	TTAGAGGCAC	CGCCTGCCCA	GTGACACATG	TTAACGGGCC	GCGGTACCCCT	2580
AACCGTGCAA	AGGTAGCATA	ATCACTTGTT	CCTTAAATAG	GGACCTGTAT	GAATGGCTCC	2640
ACGAGGGTTC	AGCTGTCTCT	TACTTTTAAC	CAGTGAAATT	GACCTGCCCG	TGAAGAGGCG	2700
GGCATAACAC	AGCAAGACGA	GAAGACCCTA	TGGAGCTTTA	ATTTATTAAT	GCAAAACAGTA	2760
CCTAACAAAC	CCACAGGTCC	TAAACTACCA	AACCTGCATT	AAAAATTTGG	GTTGGGGCGA	2820
CCTCGGAGCA	GAACCCAACC	TCCGAGCAGT	ACATGCTAAG	ACTTCACCAG	TCAAAAGCGAA	2880
CTACTATACT	CAATTGATCC	AATAACTTGA	CCAACGGAAC	AAGTTACCCT	AGGGATAACA	2940
GCGCAATCCT	ATTCTAGAGT	CCATATCAAC	AATAGGGTTT	ACGACCTCGA	TGTTGGATCA	3000
GGACATCCCG	ATGGTGACAG	CGCTATTAAC	GGTTCGTTTG	TTCAACGATT	AAAGTCCTAC	3060
GTGATCTGAG	TTCAGACCGG	AGTAATCCAG	GTGGGTTTCT	ATCTACCTTC	AAATTCCTCC	3120
CTGTACGAAA	GGACAAGAGA	AATAAGGCTT	ACTTCACAAA	GCGCCTTCCC	CCGTAATAGA	3180
TATCATCTCA	ACTTAGTATT	ATACCCACAC	CCACCAAGA	ACAGGGTTTG	TTAAGATGGC	3240
AGGGCCCGGT	AATCGCATAA	AACTTAAAAA	TTTACAGTCA	GAGGTTCAAT	TCCTCTTCTT	3300
AACAACATAC	CCATGGCCAA	CCTCCTACTC	CTCATTGTAC	CCATTCTAAT	CGCAATGGCA	3360
TTCTTAATGC	TTACCGAAGC	AAAAATTCTA	GGCTATATAC	AACTACGCAA	AGGCCCAAC	3420
GTTGTGGGCC	CCTACGGGCT	ACTACAACCC	TTGCTGACG	CCATAAAACT	CTTCACCAAA	3480
GAGCCCTTAA	AACCGGCCAC	ATCTACCATC	ACCCTCTACA	TCACCGCCCC	GACCTTAGCT	3540
CTCACCATCG	CTCTTCTACT	ATGAACCCCC	CTCCCCATAC	CCAACCCCTC	GGTCAACCTC	3600
AACCTAGGCC	TCCTATTTAT	TCTAGCCACC	TCTAGCCTAG	CGGTTTACTC	AATCCTCTGA	3660
TCAGGGTGAG	CATCAAACCTC	AAACTACGCC	CTGATCGGCG	CACTGCGAGC	AGTAGCCCAA	3720
ACAATCTCAT	ATGAAGTCAC	CCTAGCCATC	ATTCTACTAT	CAACATTACT	AATAAGTGGC	3780
TCCTTTAACC	TCTCCACCCT	TATCACAACA	CAAGAACACC	TCTGATTACT	CCTGCCATCA	3840
TGACCCTTGG	CCATAATATG	ATTTATCTCC	ACACTAGCAG	AGACCAACCG	AACCCCTTTC	3900
GACCTTGCCG	AAGGGGAGTC	CGAACTAGTC	TCAGGCTTCA	ACATCGAATA	CGCCGACGGC	3960
CCCTTCGCCC	TATTCTTCAT	AGCCGAATAC	ACAAACATTA	TTATAATAAA	CACCCCTACC	4020
ACTACAATCT	TCCTAGGAAC	AACATATGAC	GCACTCTCCC	CTGAACTCTA	CACAACATAT	4080
TTTGTACCA	AGACCTACT	TCTAACCTCC	CTGTTCTTAT	GAATTGGAAC	AGCATACCCC	4140
CGATTCCGCT	ACGACCAACT	CATACACCTC	CTATGAAAAA	ACTTCCTACC	ACTCACCTTA	4200
GCATTACTTA	TATGATATGT	CTCCATACCC	ATTACAATCT	CCAGCATTC	CCCTCAAACC	4260
TAAGAAATAT	GTCTGATAAA	AGAGTTACTT	TGATAGAGTA	AATAATAGGA	GCTTAAACCC	4320
CCTTATTCT	AGGACTATGA	GAATCGAACC	CATCCCTGAG	AATCCAAAT	TCTCCGTGCC	4380
ACCTATCACA	CCCCATCCTA	AAGTAAGGTC	AGCTAAATAA	GCTATCGGGC	CCATACCCCG	4440
AAAATGTTGG	TTATACCCTT	CCCCTACTAA	TTAATCCCCT	GGCCCAACCC	GTCATCTACT	4500
CTACCATCTT	TGCAGGCACA	CTCATCACAG	CGCTAAGCTC	GCACTGATTT	TTTACCTGAG	4560
TAGGCCTAGA	AATAAACATG	CTAGCTTTTA	TTCCAGTTCT	AACCAAAAAA	ATAAACCTTC	4620
GTTCCACAGA	AGCTGCCATC	AAGTATTTC	TCACGCAAGC	AACCGCATCC	ATAATCCTTC	4680
TAATAGCTAT	CCTCTTCAAC	AATATACTCT	CCGGACAATG	AACCATAACC	AATACTACCA	4740
ATCAATACTC	ATCATTAATA	ATCATAATAG	CTATAGCAAT	AAAAC TAGGA	ATAGCCCCCT	4800
TTCATTCTTG	AGTCCAGAG	GTTACCCAAG	GCACCCCTCT	GACATCCGGC	CTGCTTCTTC	4860
TCACATGACA	AAAACTAGCC	CCCATCTCAA	TCATATACCA	AATCTCTCCC	TCATAAACCG	4920
TAAGCCTTCT	CCTCACTCTC	TCAATCTTAT	CCATCATAGC	AGGCAGTTGA	GGTGGATTAA	4980
ACCAGACCCA	GCTACGCAAA	ATCTTAGCAT	ACTCCTCAAT	TACCCACATA	GGATGAATAA	5040

29

30

TAGCAGTTCT	ACCGTACAAC	CCTAACATAA	CCATTCTTAA	TTTAACTATT	TATATTATCC	5100
TAACTACTAC	CGCATTCCCTA	CTACTCAACT	TAAACTCCAG	CACCACGACC	CTACTACTAT	5160
CTCGCACCTG	AAACAAGCTA	ACATGACTAA	CACCCTTAAT	TCCATCCACC	CTCCTCTCCC	5220
TAGGAGGCCT	GCCCCCGCTA	ACCGGCTTTT	TGCCCCAAATG	GGCCATTATC	GAAGAATTCA	5280
CAAAAAACAA	TAGCCTCATC	ATCCCCACCA	TCATAGCCAC	CATCACCCTC	CTTAACCTCT	5340
ACTTCTACCT	ACGCCTAATC	TACTCCACCT	CAATCACACT	ACTCCCCATA	TCTAACAAAG	5400
TAAAAATAAA	ATGACAGTTT	GAACATACAA	AACCCACCCC	ATTCTCCCC	ACACTCATCG	5460
CCCTTACCAC	GCTACTCCTA	CCTATCTCCC	CTTTTATACT	AATAATCTTA	TAGAAATTTA	5520
GGTTAAATAC	AGACCAAGAG	CCTTCAAAGC	CCTCAGTAAG	TTGCAATACT	TAATTTCTGT	5580
AACAGCTAAG	GACTGCAAAA	CCCCACTCTG	CATCAACTGA	ACGCAATCA	GCCACTTTAA	5640
TTAAGCTAAG	CCCTTACTAG	ACCAATGGGA	CTTAAACCCA	CAAACTTA	GTTAACAGCT	5700
AAGCACCTA	ATCAACTGGC	TTCAATCTAC	TTCTCCCGCC	GCCGGGAAAA	AAGGCGGGAG	5760
AAGCCCCGGC	AGGTTTGAAG	CTGCTTCTTC	GAATTTGCAA	TTCAATATGA	AAATCACCTC	5820
GGAGCTGGTA	AAAAGAGGCC	TAACCCCTGT	CTTTAGATT	ACAGTCCAAT	GCTTCACTCA	5880
GCCATTTTAC	CTCACCCCCA	CTGATGTTTG	CCGACCGTTG	ACTATTCTCT	ACAAACCACA	5940
AAGACATTGG	AACACTATAC	CTATTATTCTG	GCGCATGAGC	TGGAGTCTTA	GGCACAGCTC	6000
TAAGCTCCT	TATTCGAGCC	GAGCTGGGCC	AGCCAGGCAA	CCTTCTAGGT	AACGACCACA	6060
TCTACAACGT	TATCGTCACA	GCCCATGCAT	TTGTAATAAT	CTTCTTCATA	GTAATACCCA	6120
TCATAATCGG	AGGCTTTGGC	AACTGACTAG	TTCCCTTAAT	AATCGGTGCC	CCCGATATGG	6180
CGTTTCCCG	CATAAACAAAC	ATAAGCTTCT	GACTCTTACC	TCCCTCTCTC	CTACTCTCTG	6240
TGCGATCTGC	TATAGTGGAG	GCCGGAGCAG	GAACAGGTTG	AACAGTCTAC	CCTCCCTTAG	6300
CAGGGAACCTA	CTCCCCACCT	GGAGCCTCCG	TAGACCTAAC	CATCTTCTCC	TTACACCTAG	6360
CAGGTGTCTC	CTCTATCTTA	GGGGCCATCA	ATTTCATCAC	AACAATTATC	AATATAAAAC	6420
CCCCTGCCAT	AACCAATAC	CAACGCCCC	TCTTCGTCTG	ATCCGTCTTA	ATCACAGCAG	6480
TCCTACTTCT	CCTATCTCTC	CCAGTCTTAG	CTGCTGGCAT	CACTATACTA	CTAACAGACC	6540
GCAACCTCAA	CACCACCTTC	TTGACCCCCG	CCGGAGGAGG	AGACCCCAT	CTATACCAAC	6600
ACCTATTCTG	ATTTTTCGGT	CACCCTGAAG	TTTATATTCT	TATCCTACCA	GGCTTCGGAA	6660
TAATCTCCCA	TATTGTAAT	TACTACTCCG	GAAAAAAGA	ACCATTTGGA	TACATAGGTA	6720
TGGTCTGAGC	TATGATATCA	ATTGGCTTCC	TAGGGTTTAT	CGTGTGAGCA	CACCATATAT	6780
TTACAGTAGG	AATAGACGTA	GACACACGAG	CATATTTTAC	CTCCGCTACC	ATAATCATCG	6840
CTATCCCCAC	CGGCGTCAAA	GTATTTAGCT	GACTCGCCAC	ACTCCACGGA	AGCAATATGA	6900
AATGATCTGC	TGCAGTGCTC	TGAGCCCTAG	GATTCATCTT	TCTTTTACC	GTAGGTGGCC	6960
TGACTGGCAT	TGTATTAGCA	AATCATCAC	TAGACATCGT	ACTACACGAC	ACGTACTACG	7020
TTGTAGCCCA	CTTCCACTAT	GTCCTATCAA	TAGGAGCTGT	ATTGGCATC	ATAGGAGGCT	7080
TCATTCACTG	ATTTCOCCTA	TTCTCAGGCT	ACACCCTAGA	CCAAACCTAC	GCCAAATCC	7140
ATTTCACTAT	CATATTCATC	GGCGTAAATC	TAATTTTCTT	CCCACAACAC	TTTCTCGGCC	7200
TATCCGGAAT	GCCCCGACGT	TACTCGGACT	ACCCCGATGC	ATACACCACA	TGAAACATCC	7260
TATCATCTGT	AGGCTCATTC	ATTTCTCTAA	CAGCAGTAAT	ATTAATAATT	TTCATGATTT	7320
GAGAAGCCTT	CGCTTCGAAG	CGAAAAGTCC	TAATAGTAGA	AGAACCCTCC	ATAAACCTGG	7380
AGTGACTATA	TGGATGCCCC	CCACCCTACC	ACACATTCGA	AGAACCCTGA	TACATAAAAT	7440
CTAGACAAAA	AAGGAAGGAA	TCGAACCCCC	CAAAGCTGGT	TTCAAGCCAA	CCCCATGGCC	7500
TCCATGACTT	TTTCAAAAAG	GTATTAGAAA	AACCATTTC	TAATTTGTC	AAAGTTAAAT	7560
TATAGGCTAA	ATCCTATATA	TCTTAATGGC	ACATGCAGCG	CAAGTAGGTC	TACAAGACGC	7620
TACTTCCCCT	ATCATAGAAG	AGCTTATCAC	CTTTCATGAT	CACGCCCTCA	TAATCATTTT	7680
CCTTATCTGC	TTCCTAGTCC	TGTATGCCCT	TTTCCTAACA	CTCACAACAA	AACTAACTAA	7740
TACTAACATC	TCAGACGCTC	AGGAAATAGA	AACCGTCTGA	ACTATCCTGC	CCGCCATCAT	7800
CCTAGTCCTC	ATCGCCCTCC	CATCCCTACG	CATCCTTTAC	ATAACAGACG	AGGTCAACGA	7860
TCCCTCCCTT	ACCATCAAAT	CAATTGGCCA	CCAATGGTAC	TGAACCTACG	AGTACACCGA	7920
CTACGGCGGA	CTAATCTTCA	ACTCCTACAT	ACTTCCCCCA	TTATTCTAG	AACGAGCGGA	7980
CCTGCGACTC	CTTGACGTTG	ACAATCGAGT	AGTACTCCCG	ATTGAAGCCC	CCATTCTGAT	8040

31

32

AATAATTACA TCACAAGACG TCTTGCACTC ATGAGCTGTC CCCACATTAG GCTTAAAAAC	8100
AGATGCAATT CCCGGACGTC TAAACCAAAC CACTTTCACC GCTACACGAC CGGGGGTATA	8160
CTACGGTCAA TGCTCTGAAA TCTGTGGAGC AAACCACAGT TTCATGCCCA TCGTCCTAGA	8220
ATTAATTCCC CTA AAAATCT TTGAAATAGG GCCCGTATTT ACCCTATAGC ACCCCCTCTA	8280
CCCCCTCTAG AGCCCACTGT AAAGCTAACT TAGCATTAACT CTTTAAAGTT AAAGATTAAAG	8340
AGAACCAACA CCTCTTTACA GTGAAATGCC CCAACTAAAT ACTACCGTAT GGCCCAACCAT	8400
AATTACCCCC ATACTCCTTA CACTATTCTT CATCACCCAA CTA AAAATAT TAAACACAAA	8460
CTACCACCTA CCTCCCTCAC CAAAGCCCAT AAAAATAAAA AATTATAACA AACCTGAGA	8520
ACCAAAATGA ACGAAAATCT GTTCGCTTCA TTCATTGCCC CCACAATCCT AGGCCTACCC	8580
GCCGCAGTAC TGATCATTCT ATTTCCCCCT CTATTGATCC CCACCTCCAA ATATCTCATC	8640
AACAACCGAC TAATCACCAC CCAACAATGA CTAATCAAAC TAACCTCAA ACAAATGATA	8700
ACCATACACA AACTAAAGG ACGAACCTGA TCTCTTATAC TAGTATCCTT AATCATTTTT	8760
ATTGCCACAA CTAACCTCCT CGGACTCCTG CCTCACTCAT TTACACCAAC CACCCAACTA	8820
TCTATAAACC TAGCCATGGC CATCCCCCTA TGAGCGGGCA CAGTGATTAT AGGCTTTCGC	8880
TCTAAGATTA AAAATGCCCT AGCCCACTTC TTACCACAAG GCACACCTAC ACCCCTTATC	8940
CCCATACTAG TTATTATCGA AACCATCAGC CTACTCATT CAAACATAGC CCTGGCCGTA	9000
CGCCTAACCG CTAACATTAC TGCAGGCCAC CTACTCATGC ACCTAATTGG AAGCGCCACC	9060
CTAGCAATAT CAACCATTAA CCTTCCCTCT ACACCTATCA TCTTCACAAT TCTAATTCTA	9120
CTGACTATCC TAGAAATCGC TGTCGCCTTA ATCCAAGCCT ACGTTTTTAC ACTTCTAGTA	9180
AGCCTCTACC TGCACGACAA CACATAATGA CCCACCAATC ACATGCCTAT CATATAGTAA	9240
AACCCAGCCC ATGACCCCTA ACAGGGGCCC TCTCAGCCCT CCTAATGACC TCCGGCCTAG	9300
CCATGTGATT TCACTTCCAC TCCATAACGC TCCTCATACT AGGCCTACTA ACCAACACAC	9360
TAACCATATA CCAATGATGG CGCGATGTAA CACGAGAAAG CACATACCAA GGCCACCACA	9420
CACCACCTGT CCAAAAAGGC CTTGATACG GGATAATCCT ATTTATTACC TCAGAAGTTT	9480
TTTTCTTCGC AGGATTTTTT TGAGCCTTTT ACCACTCCAG CCTAGCCCTT ACCCCCCAAT	9540
TAGGAGGGCA CTGGCCCCGA ACAGGCATCA CCCCGCTAAA TCCCCTAGAA GTCCCACTCC	9600
TAAACACATC CGTATTACTC GCATCAGGAG TATCAATCAC CTGAGCTCAC CATAGTCTAA	9660
TAGAAAACAA CCGAAACCAA ATAATTCAG CACTGCTTAT TACAATTTTA CTGGGTCTCT	9720
ATTTTACCCT CCTACAAGCC TCAGAGTACT TCGAGTCTCC CTTCACCATT TCCGACGGCA	9780
TCTACGGCTC AACATTTTTT GTAGCCACAG GCTTCCACGG ACTTCACGTC ATTATTGGCT	9840
CAACTTTCCT CACTATCTGC TTCATCCGCC AACTAATATT TCACTTTACA TCCAAACATC	9900
ACTTTGGCTT CGAAGCCGCC GCCTGATACT GGCATTTTGT AGATGTGGTT TGACTATTTT	9960
TGTATGTCTC CATCTATTGA TGAGGGTCTT ACTCTTTTAG TATAAATAGT ACCGTAACT	10020
TCCAATTAAC TAGTTTGTAC AACATTCAAA AAAGAGTAAT AAACCTTCGCC TTAATTTTAA	10080
TAATCAACAC CCTCCTAGCC TTAATACTAA TAATTATTAC ATTTTGACTA CCACAACCTA	10140
ACGGCTACAT AGAAAAATCC ACCCCTTACG AGTGGGGCTT CGACCCTATA TCCCCGCCC	10200
GCGTCCCTTT CTCCATAAAA TTCTTCTTAG TAGCTATTAC CTCTTTATTA TTTGATCTAG	10260
AAATTGCCCT CCTTTTACCC CTACCATGAG CCCTACAAAC AACTAACCTG CCACTAATAG	10320
TTATGTCATC CCTCTTATTA ATCATCATCC TAGCCCTAAG TCTGGCCTAT GAGTGACTAC	10380
AAAAAGGATT AGACTGAACC GAATTGGTAT ATAGTTTAAA CAAAACGAAT GATTTCGACT	10440
CATTAAATTA TGATAATCAT ATTTACCAA TGCCCTCAT TTACATAAAT ATTATACTAG	10500
CATTTACCAT CTCATTCTA GGAATACTAG TATATCGCTC ACACCTCATA TCCTCCCTAC	10560
TATGCCTAGA AGGAATAATA CTATCGCTGT TCATTATAGC TACTCTCATA ACCCTCAACA	10620
CCCACTCCCT CTTAGCCAAT ATTGTGCCTA TTGCCATACT AGTCTTTGCC GCCTGCGAAG	10680
CAGCGGTGGG CCTAGCCCTA CTAGTCTCAA TCTCCAACAC ATATGGCCTA GACTACGTAC	10740
ATAACCTAAA CCTACTCCAA TGCTAAAACT AATCGTCCCA ACAATTATAT TACTACCACT	10800
GACATGACTT TCCAAAAAAC ACATAATTG AATCAACACA ACCACCCACA GCCTAATTAT	10860
TAGCATCATC CCTCTACTAT TTTTAAACCA AATCAACAAC AACCTATTTA GCTGTTCCCC	10920
AACCTTTTCC TCCGACCCCC TAACAACCCC CTCCTAATA CTAACCTACCT GACTCCTACC	10980
CCTCACAATC ATGGCAAGCC AACGCCACTT ATCCAGTGAA CCACTATCAC GAAAAAACT	11040

33

34

CTACCTCTCT ATACTAATCT CCCTACAAAT CTCCTTAATT ATAACATTCA CAGCCACAGA 11100
 ACTAATCATA TTTTATATCT TCTTCGAAAC CACACTTATC CCCACCTTGG CTATCATCAC 11160
 CCGATGAGGC AACCAGCCAG AACGCCTGAA CGCAGGCACA TACTTCCTAT TCTACACCCT 11220
 AGTAGGCTCC CTTCCTCTAC TCATCGCACT AATTTACACT CACAACACCC TAGGCTCACT 11280
 AAACATTCTA CTACTCACTC TCACTGCCCC AGAACTATCA AACTCCTGAG CCAATAACTT 11340
 AATATGACTA GCTTACACAA TAGCTTTTAT AGTAAAGATA CCTCTTTACG GACTCCACTT 11400
 ATGACTCCCT AAAGCCCATG TCGAAGCCCC CATCGCTGGG TCAATAGTAC TTGCCGCAGT 11460
 ACTCTTAAAA CTAGGCGGGT ATGGTATAAT ACGCCTCACA CTCATTCTCA ACCCCCTGAC 11520
 AAAACACATA GCCTACCCCT TCCTTGTAAT ATCCCTATGA GGCATAATTA TAACAAGCTC 11580
 CATCTGCCTA CGACAAACAG ACCTAAAATC GCTCATTGCA TACTCTTCAA TCAGCCACAT 11640
 AGCCCTCGTA GTAACAGCCA TTCTCATCCA AACCCCTGA AGCTTCACCG GCGCAGTCAT 11700
 TCTCATAATC GCCCAGGGG TTACATCCTC ATTACTATTC TGCCTAGCAA ACTCAAATA 11760
 CGAACGCACT CACAGTCGCA TCATAATCCT CTCTCAAGGA CTTCAAATC TACTCCCACT 11820
 AATAGCTTTT TGATGACTTC TAGCAAGCCT CGCTAACCTC GCCTTACCCC CCACTATTAA 11880
 CCTACTGGGA GAACTCTCTG TGCTAGTAAC CACGTTCTCC TGATCAAATA TCACTCTCCT 11940
 ACTTACAGGA CTCAACATAC TAGTCACAGC CCTATACTCC CTCTACATAT TTACCACAAC 12000
 ACAATGGGGC TCACTCAGCC ACCACATTAA CAACATAAAA CCCTCATTCA CACGAGAAAA 12060
 CACCCTCATG TTCATACACC TATCCCCAT TCTCCTCCTA TCCCTCAACC CCGACATCAT 12120
 TACCGGGTTT TCCTCTTGTA AATATAGTTT AACCAAAAACA TCAGATTGTG AATCTGACAA 12180
 CAGAGGCTTA CGACCCCTTA TTTACCGAGA AAGCTCACA GAAGTCTAA CTCATGCCCC 12240
 CATGTCTAAC AACATGGCTT TCTCAACTTT TAAAGGATA CAGCTATCCA TTGGTCTTAG 12300
 GCCCCAAAAA TTTGGTGCA ACTCAAATA AAAGTAATA CCATGCACAC TACTATAACC 12360
 ACCCTAAGCC TGACTTCCTT AATTCCTCCC ATCCTTACCA CCCTCGTTAA CCCTAACAAA 12420
 AAAAACTCAT ACCCCCATTA TGTAATAATC ATTGTGCGAT CCACCTTTAT TATCAGTCTC 12480
 TTCCCCACAA CAATATTCAT GTGCCTAGAC CAAGAAGTTA TTATCTCGAA CTGACACTGA 12540
 GCCACAAGCC AAACAACCCA GCTCTCCCTA AGCTTCAAAC TAGACTACTT CTCATAATA 12600
 TTCATCCCTG TAGCATTGTT CGTTACATGG TCCATCATAG AATTCTCACT GTGATATATA 12660
 AACTCAGACC CAAACATTAA TCAGTTCTTC AAATATCTAC TCATCTTCTT AATTACCATA 12720
 CTAATCTTAG TTACCGCTAA CAACCTATTC CAACTGTTCA TCGGCTGAGA GGGCGTAGGA 12780
 ATTATATCCT TCTTGCTCAT CAGTTGATGA TAGCCCCGAG CAGATGCCAA CACAGCAGCC 12840
 ATTCAAGCAA TCCTATACAA CCGTATCGGC GATATCGGTT TCATCCTCGC CTTAGCATGA 12900
 TTTATCCTAC ACTCCAATC ATGAGACCCA CAACAAATAG CCCTTCTAAA CGCTAATCCA 12960
 AGCCTCAGCC CACTACTAGG CCTCCTCCTA GCAGCAGCAG GCAAATCAGC CCAATTAGGT 13020
 CTCCACCCCT GACTCCCTC AGCCATAGAA GGCCCCACCC CAGTCTCAGC CCACTCCAC 13080
 TCAAGCACTA TAGTTGTAGC AGGAATCTTC TTAATCATCC GCTTCCACCC CCAAGCAGAA 13140
 AATAGCCAC TAATCCAAAC TCTAACACTA TGCTTAGGCG CTATCACCAC TCTGTTCCGA 13200
 GCAGTCTGCG CCCTTACACA AAATGACATC AAAAAAATCG TAGCCTTCTC CACTTCAAGT 13260
 CAACTAGGAC TCATAATAGT TACAATCGGC ATCAACCAAC CACACCTAGC ATTCTGCAC 13320
 ATCTGTACCC ACGCCTTCTT CAAAGCCATA CTATTTATGT GCTCCGGGTC CATCATCCAC 13380
 AACCTTAACA ATGAACAAGA TATTCGAAAA ATAGGAGGAC TACTCAAAAC CATACCTCTC 13440
 ACTTCAACCT CCCTCAGCAT TGGCAGCCTA GCATTAGCAG GAATACCTTT CCTCACAGGT 13500
 TTCTACTCCA AAGACCACAT CATCGAAACC GCAACATAT CATACACAAA GGCCTGAGCC 13560
 CTATCTATTA CTCTCATCGC TACCTCCCTG ACAAGCGCCT ATAGCACTCG AATAATTCTT 13620
 CTCACCCTAA CAGGTCAACC TCGCTTCCC ACCCTTACTA ACATTAACGA AAATAACCCC 13680
 ACCCTACTAA ACCCCATTAA AGGCCTGGCA GCCGGAAGCC TATTCGAGG ATTTCTCATT 13740
 ACTAACACA TTTCCTCCGC ATCCCCCTTC CAAACAACAA TCCCCCTCTA CCTAAAACTC 13800
 ACAGCCCTCG CTGTCACTTT CTAAGGACTT CTAACAGCCC TAGACCTCAA CTACCTAACC 13860
 AACAACTTA AAATAAAATC CCCACTATGC ACATTTTATT TCTCCAACAT ACTCGGATTC 13920
 TACCCTAGCA TCACACACCG CACAATCCCC TATCTAGGCC TTCTTACGAG CCAAAACCTG 13980
 CCCCTACTCC TCCTAGACCT AACCTGACTA GAAAAGCTAT TACCTAAAAC AATTCACAG 14040

35

36

CACCAATCT CCACCTCCAT CATCACCTCA ACCCAAAAAG GCATAATTAA ACTTTACTTC 14100
 CTCTCTTTCT TCTTCCCACT CATCCTAACC TACTCCTAA TCACATAACC TATTCCCCCG 14160
 AGCAATCTCA ATTACAATAT ATACACCAAC AAACAATGGT CAACCAGTAA CTACTACTAA 14220
 TCAACGCCCA TAATCATACA AAGCCCCCGC ACCAATAGGA TCCTCCCGAA TGAACCCCTGA 14280
 CCCCTCTCCT TCATAAATTA TTCAGCTTCC TACACTATTA AAGTTTACCA CAACCACCAC 14340
 CCCATCATAC TCTTTCACCC ACAGGACGAA TCCTACCTCC ATCGCTAACC CCACTAAAAC 14400
 ACTACCAAG ACCTCAACCC CTGACCCCA TGCCTCAGGA TACTCCTCAA TAGCCATCGC 14460
 TGTAATATAT CCAAAGACAA CCATCATTCC CCCTAAATAA ATTAATAAATA CTATTAAACC 14520
 CATATAACCT CCCCCAAAAT TCAGAATAAT AACACACCCG ACCACACCGC TAACAATCAA 14580
 TACTAAACCC CCATAAATAG GAGAAGGCTT AGAAGAAAAC CCCACAAACC CCATTACTAA 14640
 ACCCACACTC AACAGAAACA AAGCATACAT CATTATTCTC GCACGGACTA CAACCACGAC 14700
 CAATGATATG AAAAACCATC GTTGTATTTC AACTACAAGA ACACCAATGA CCCCATAACG 14760
 CAAAATTAAC CCCCTAATAA AATTAATTAA CCACTCATT CACGACCTCC CCACCCCATC 14820
 CAACATCTCC GCATGATGAA ACTTCGGCTC ACTCCTTGGC GCCTGCCTGA TCCTCCAAAT 14880
 CACCACAGGA CTATTCCTAG CCATGCACTA CTCACCAGAC GCCTCAACCG CCTTTTCATC 14940
 AATCGCCAC ATCACTCGAG ACGTAAATTA TGGCTGAATC ATCCGCTACC TTCACGCCAA 15000
 TGGCGCCTCA ATATTCTTTA TCTGCCTCTT CCTACACATC GGGCGAGGCC TATATTACGG 15060
 ATCATTCTTC TACTCAGAAA CCTGAAACAT CGGCATTATC CTCCTGCTTG CAACTATAGC 15120
 AACAGCCTTC ATAGGCTATG TCCTCCCGTG AGGCCAAATA TCATTCTGAG GGGCCACAGT 15180
 AATTACAAAC TTACTATCCG CCATCCCAT CATTGGGACA GACCTAGTTC AATGAATCTG 15240
 AGGAGGCTAC TCAGTAGACA GTCCACCCCT CACACGATTC TTTACCTTTC ACTTCATCTT 15300
 GCCCTTCATT ATTGCAGCCC TAGCAACACT CCACCTCCTA TTCTTGCACG AAACGGGATC 15360
 AAACAACCCC CTAGGAATCA CCTCCCATTC CGATAAAATC ACCTTCCACC CTTACTACAC 15420
 AATCAAAGAC GCCCTCGGCT TACTTCTCTT CCTTCTCTCC TTAATGACAT TAACACTATT 15480
 CTCACCAGAC CTCCTAGGCG ACCCAGACAA TTATACCCTA GCCAACCCCT TAAACACCCC 15540
 TCCCCACATC AAGCCCGAAT GATATTTCTT ATTGCGCTAC ACAATTCTCC GATCCGTCCTC 15600
 TAACAACTA GGAGGCGTCC TTGCCCTATT ACTATCCATC CTCATCCTAG CAATAATCCC 15660
 CATCTCCAT ATATCCAAAC AACAAAGCAT AATATTTGCG CCACTAAGCC AATCACTTTA 15720
 TTGACTCCTA GCCGCAGACC TCCTCATTTT AACCTGAATC GGAGGACAAC CAGTAAGCTA 15780
 CCCTTTTACC ATCATTGGAC AAGTAGCATC CGTACTATAC TTCACAACAA TCCTAATCCT 15840
 AATACCAACT ATCTCCCTAA TTGAAAACAA AATACTCAA TGGGCCTGTC CTGTAGTAT 15900
 AAATAATAC ACCAGTCTTG TAAACCGGAG ATGAAAACCT TTTTCCAAGG ACAAATCAGA 15960
 GAAAAAGTCT TTAACCTCAC CATTAGCACC CAAAGCTAAG ATTCTAATTT AAACATTCT 16020
 CTGTTCTTTC ATGGGGAAGC AGATTGGGT ACCACCCAAG TATTGACTCA CCCATCAACA 16080
 ACCGCTATGT ATTTGCTACA TTACTGCCAG CCACCATGAA TATTGTACGG TACCATAAAT 16140
 ACTTGACCAC CTGTAGTACA TAAAAACCA ATCCACATCA AAACCCCTC CCCATGCTTA 16200
 CAAGCAAGTA CAGCAATCAA CCTCAACTA TCACACATCA ACTGCAACTC CAAAGCCACC 16260
 CCTCACCAC TAGGATACCA ACAAACCTAC CCACCCCTAA CAGTACATAG TACATAAAGC 16320
 CATTACCGT ACATAGCACA TTACAGTCAA ATCCCTTCTC GTCCCATGG ATGACCCCC 16380
 TCAGATAGGG GTCCCTTGAC CACCATCCTC CGTGAAATCA ATATCCCGCA CAAGAGTGCT 16440
 ACTCTCCTCG CTCCGGGCC ATAACACTTG GGGGTAGCTA AAGTGAATG TATCCGACAT 16500
 CTGTTCTCTA CTTAGGGTC ATAAAGCCTA AATAGCCAC ACGTTCCCT TAAATAAGAC 16560
 ATCAGCATG 16569

配列番号 : 6

配列の長さ : 16569

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 二本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 他の核酸 ミトコンドリア DNA (mtDN

A)

起源

生物名 : ヒト

配列の特徴 :

特徴を表す記号 : mutation

存在位置 : 3423. 3426

特徴を決定した方法 : S

配列

GATCACAGGT CTATCACCT ATTAACCACT CACGGGAGCT CTCCATGCAT TTGGTATTTT	60
CGTCTGGGGG GTATGCACGC GATAGCATTG CGAGACGCTG GAGCCGGAGC ACCCTATGTC	120
GCAGTATCTG TCTTTGATTG CTGCCTCATC CTATTATTTA TCGCACCTAC GTTCAATATT	180
ACAGGCGAAC ATACTTACTA AAGTGTGTTA ATTAATTAAT GCTTGTAGGA CATAATAATA	240
ACAATTGAAT GTCTGCACAG CCACTTTCCA CACAGACATC ATAACAAAAA ATTTCCACCA	300
AACCCCCCT CCCCCGCTTC TGGCCACAGC ACTTAAACAC ATCTCTGCCA AACCCAAAAA	360
ACAAAGAACC CTAACACCAG CTAACCCAGA TTTCAAATTT TATCTTTTGG CGGTATGCAC	420
TTTTAACAGT CACCCCCCAA CTAACACATT ATTTTCCCCT CCCACTCCCA TACTACTAAT	480
CTCATCAATA CAACCCCGC CCATCCTACC CAGCACACAC ACACCGCTGC TAACCCCAT	540
CCCCGAACCA ACCAAACCCC AAAGACACCC CCCACAGTTT ATGTAGCTTA CCTCCTCAAA	600
GCAATACACT GAAAATGTTT AGACGGGCTC ACATCACCCC ATAAACAAAT AGGTTTGGTC	660
CTAGCCTTTC TATTAGCTCT TAGTAAGATT ACACATGCAA GCATCCCCGT TCCAGTGAGT	720
TCACCTCTA AATCACCACG ATCAAAAGGA ACAAGCATCA AGCACGCAGC AATGCAGCTC	780
AAAACGCTTA GCCTAGCCAC ACCCCACGG GAAACAGCAG TGATTAACCT TTAGCAATAA	840
ACGAAAGTTT AACTAAGCTA TACTAACCCC AGGGTTGGTC AATTTCGTGC CAGCCACCGC	900
GGTCACACGA TTAACCCAAAG TCAATAGAAG CCGGCGTAAA GAGTGTTTGA GATCACCCCC	960
TCCCCAATAA AGCTAAAACT CACCTGAGTT GTAAAAAACT CCAGTTGACA CAAAATAGAC	1020
TACGAAAGTG GCTTTAACAT ATCTGAACAC ACAATAGCTA AGACCCAAAC TGGGATTAGA	1080
TACCCCACTA TGCTTAGCCC TAAACCTCAA CAGTTAAATC AACAAAACTG CTCGCCAGAA	1140
CACTACGAGC CACAGCTTAA AACTCAAAGG ACCTGGCGGT GCTTCATATC CCTCTAGAGG	1200
AGCCTGTTCT GTAATCGATA AACCCGATC AACCTCACCA CCTCTGCTC AGCCTATATA	1260
CCGCCATCTT CAGCAAACCC TGATGAAGGC TACAAAGTAA GCGCAAGTAC CCACGTAAAG	1320
ACGTTAGGTC AAGGTGTAGC CCATGAGGTG GCAAGAAATG GGCTACATTT TCTACCCAG	1380
AAAACACGA TAGCCCTTAT GAAACTTAAG GGTGGAAGGT GGATTTAGCA GTAAACTAAG	1440
AGTAGAGTGC TTAGTTGAAC AGGGCCCTGA AGCGCGTACA CACCGCCCGT CACCCTCCTC	1500
AAGTATACTT CAAAGGACAT TTAATAAAA CCCCTACGCA TTTATATAGA GGAGACAAGT	1560
CGTAACATGG TAAGTGTACT GGAAAGTGCA CTTGGACGAA CCAGAGTGTG GCTTAACACA	1620
AAGCACCCAA CTTACACTTA GGAGATTCA ACTTAACTTG ACCGCTCTGA GCTAAACCTA	1680
GCCCCAAACC CACTCCACCT TACTACCAGA CAACCTTAGC CAAACCATTT ACCCAAATAA	1740
AGTATAGGCG ATAGAAATTG AAACCTGGCG CAATAGATAT AGTACCGCAA GGGAAAGATG	1800
AAAAATTATA ACCAAGCATA ATATAGCAAG GACTAACCCC TATACCTTCT GCATAATGAA	1860
TTAACTAGAA ATAACTTTGC AAGGAGAGCC AAAGCTAAGA CCCCCGAAAC CAGACGAGCT	1920
ACCTAAGAAC AGCTAAAAGA GCACACCCGT CTATGTAGCA AAATAGTGGG AAGATTTATA	1980
GGTAGAGGCG ACAAACCTAC CGAGCCTGGT GATAGCTGGT TGTCCAAGAT AGAATCTTAG	2040
TTCAACTTTA AATTGCCCCA CAGAACCTC TAAATCCCCT TGTAATTTA ACTGTTAGTC	2100
CAAAGAGGAA CAGCTCTTGG GACACTAGGA AAAAACCTTG TAGAGAGAGT AAAAAATTTA	2160
ACACCCATAG TAGGCCTAAA AGCAGCCACC AATTAAGAAA GCGTTCAAGC TCAACACCCA	2220
CTACCTAAAA AATCCCAAAC ATATACTGA ACTCCTCACA CCCAATTGGA CCAATCTATC	2280
ACCTATAGA AGAACTAATG TTAGTATAAG TAACATGAAA ACATTCTCCT CCGCATAAGC	2340
CTGCGTCAGA TTAACAACCT GAACTGACAA TTAACAGCCC AATATCTACA ATCAACCAAC	2400
AAGTCATTAT TACCCTCACT GTCAACCCAA CACAGGCATG CTCATAAGGA AAGGTTAAAA	2460
AAAGTAAAG GAACTCGGCA AATCTTACCC CGCCTGTTTA CAAAAACAT CACCTCTAGC	2520
ATCACCAGTA TTAGAGGCAC CGCCTGCCA GTGACACATG TTTAACGGCC GCGGTACCCT	2580
AACCGTGCAA AGGTAGCATA ATCACTTGT CCTTAAATAG GGACCTGTAT GAATGGCTCC	2640
ACGAGGGTTC AGCTGTCTCT TACTTTTAA CAGTGAAATT GACCTGCCCG TGAAGAGGCG	2700
GGCATAACAC AGCAAGACGA GAAGACCCTA TGGAGCTTTA ATTTATTAAT GCAACAGTA	2760
CCTAACAAAC CCACAGGTCC TAAACTACCA AACCTGCATT AAAAAATTCG GTTGGGGCGA	2820
CCTCGGAGCA GAACCAACC TCCGAGCAGT ACATGCTAAG ACTTCACCAG TCAAGCGGAA	2880
CTACTATACT CAATTGATCC AATAACTTGA CCAACGGAAC AAGTTACCCT AGGGATAACA	2940

39

40

GCGCAATCCT ATTCTAGAGT CCATATCAAC AATAGGGTTT ACGACCTCGA TGTGGATCA 3000
 GGACATCCCG ATGGTGCAGC CGCTATTAAA GGTTCGTTTG TTCAACGATT AAAGTCCTAC 3060
 GTGATCTGAG TTCAGACCGG AGTAATCCAG GTCGGTTTCT ATCTACCTTC AAATTCCTCC 3120
 CTGTACGAAA GGACAAGAGA AATAAGGCCT ACTTCACAAA GCGCCTTCCC CCGTAAATGA 3180
 TATCATCTCA ACTTAGTATT ATACCCACAC CCACCCAAGA ACAGGGTTTG TTAAGATGGC 3240
 AGAGCCCGGT AATCGCATAA AACTTAAAAC TTTACAGTCA GAGGTTCAT TCCTCTCTTT 3300
 AACACATAC CCATGGCCAA CCTCCTACTC CTCATTGTAC CCATTCTAAT CGCAATGGCA 3360
 TTCCTAATGC TTACCGAACG AAAAATTCTA GGCTATATAC AACTACGCAA AGGCCCAAC 3420
 GTTGTGGGCC CCTACGGGCT ACTACAACCC TTCGCTGACG CCATAAACT CTTCACCAAA 3480
 GAGCCCTAA AACCCGCCAC ATCTACCATC ACCCTCTACA TCACCGCCCC GACCTTAGCT 3540
 CTCACCATCG CTCTTCTACT ATGAACCCCC CTCCTCATAC CCAACCCCTT GGTCAACCTC 3600
 AACCTAGGCC TCCTATTTAT TCTAGCCACC TCTAGCCTAG CCGTTTACTC AATCCTCTGA 3660
 TCAGGGTGAG CATCAAATC AACTACGCC CTGATCGGCG CACTGCGAGC AGTAGCCAA 3720
 ACAATCTCAT ATGAAGTCAC CCTAGCCATC ATTCTACTAT CAACATTACT AATAAGTGGC 3780
 TCCTTTAACC TCTCCACCCT TATCACAACA CAAGAACACC TCTGATTACT CTGCCATCA 3840
 TGACCCTTGG CCATAATATG ATTTATCTCC AACTAGCAG AGACCAACCG AACCCCTTC 3900
 GACCTTGCCG AAGGGGAGTC CGAACTAGTC TCAGGCTTCA ACATCGAATA CGCCGAGGC 3960
 CCCTTCGCCC TATTCTTCAT AGCCGAATAC ACAAACATTA TTATAATAA CACCCTCACC 4020
 ACTACAATCT TCCTAGGAAC AACATATGAC GCACTCTCCC CTGAACTCTA CACAACATAT 4080
 TTTGTCACCA AGACCCTACT TCTAACCTCC CTGTTCTTAT GAATTCGAAC AGCATACCCC 4140
 CGATTCCGCT ACGACCAACT CATAACCTC CTATGAAAA ACTTCCTACC ACTCACCTTA 4200
 GCATTACTTA TATGATATGT CTCATACCC ATTACAATCT CCAGCATTCC CCTCAAACC 4260
 TAAGAAATAT GTCTGATAA AGAGTTACTT TGATAGAGTA AATAATAGGA GCTTAAACCC 4320
 CCTTATTCT AGGACTATGA GAATCGAACC CATCCCTGAG AATCCAAAT TCTCCGTGCC 4380
 ACCTATCACA CCCCATCCTA AAGTAAGTC AGCTAAATA GCTATCGGC CCATACCCCG 4440
 AAAATGTTGG TTATACCTT CCGTACTAA TTAATCCCTT GGCCCAACCC GTCATCTACT 4500
 CTACCATCTT TGCAGGCACA CTCATCAGC CGCTAAGCTC GCACTGATT TTTACCTGAG 4560
 TAGGCCTAGA AATAAACATG CTAGCTTTA TTCCAGTTCT AACCAAAAA ATAAACCCTC 4620
 GTTCCACAGA AGCTGCCATC AAGTATTCC TCACGCAAGC AACCGCATCC ATAATCCTTC 4680
 TAATAGCTAT CCTCTCAAC AATATACTCT CCGGACAATG AACCATAACC AATACTACCA 4740
 ATCAATACTC ATCATTATA ATCATAATAG CTATAGCAAT AAACTAGGA ATAGCCCCCT 4800
 TTCATTCTG AGTCCAGAG GTTACCCAAG GCACCCCTCT GACATCCGGC CTGCTCTTC 4860
 TCACATGACA AAACTAGCC CCCATCTCAA TCATATACCA AATCTCTCCC TCACTAAACG 4920
 TAAGCCTTCT CCTCACTCTC TCAATCTTAT CCATCATAGC AGGCAGTTGA GGTGGATTAA 4980
 ACCAGACCCA GCTACGCAA ATCTTAGCAT ACTCCTCAAT TACCCACATA GGATGAATAA 5040
 TAGCAGTTCT ACCGTACAAC CCTAACATA CCATTCTTAA TTAACTATT TATATTATCC 5100
 TAACTACTAC CGCATTCCTA CTACTCAACT TAACTCCAG CACCAGGACC CTACTACTAT 5160
 CTCGCACCTG AAACAAGCTA ACATGACTAA CACCCTTAAT TCCATCCACC CTCCTCTCCC 5220
 TAGGAGGCCT GCCCCGCTA ACCGGCTTTT TGCCCAAATG GGCCATTATC GAAGAATTCA 5280
 CAAAAACAA TAGCCTCATC ATCCCCCA TCATAGCCAC CATCACCTCT CTAAACCTCT 5340
 ACTTCTACCT ACGCCTAATC TACTCCACCT CAATCACACT ACTCCCATTA TCTAACACG 5400
 TAAAAATAA ATGACAGTTT GAACATACAA AACCCACCCC ATTCTCCCC AACTCATCG 5460
 CCCTTACCAC GCTACTCCTA CCTATCTCCC CTTTATACT AATAATCTTA TAGAAATTTA 5520
 GGTAAATAC AGACCAAGAG CCTTCAAAGC CCTCAGTAAG TTGCAATACT TAATTTCTGT 5580
 AACAGCTAAG GACTGCAAAA CCCCCTCTG CATCAACTGA ACGCAATCA GCCACTTTAA 5640
 TTAAGCTAAG CCCTTACTAG ACCAATGGGA CTAAACCCA CAAACACTTA GTTAACAGCT 5700
 AAGCACCTA ATCAACTGGC TTCAATCTAC TTCTCCGCC GCCGGGAAA AAGGGGGAG 5760
 AAGCCCCGC AGGTTTGAAG CTGCTTCTTC GAATTTGCAA TTCAATATGA AATCACCTC 5820
 GGAGCTGTA AAAAGAGGCC TAACCCCTGT CTTAGATT ACAGTCCAAT GCTTCACTCA 5880
 GCCATTTTAC CTCACCCCA CTGATGTTG CCGACGGTG ACTATTCTCT ACAACCCACA 5940

41

42

AAGACATTGG AACACTATAC CTATTATTCG GCGCATGAGC TGGAGTCCTA GGCACAGCTC	6000
TAAGCCTCCT TATTCGAGCC GAGCTGGGCC AGCCAGGCAA CCTTCTAGGT AACGACCACA	6060
TCTACAACGT TATCGTCACA GCCCATGCAT TTGTAATAAT CTTCCTCATA GTAATACCCA	6120
TCATAATCGG AGGCTTTGGC AACTGACTAG TTCCCCTAAT AATCGGTGCC CCCGATATGG	6180
CGTTTCCCCG CATAAACAAAC ATAAGCTTCT GACTCTTACC TCCCTCTCTC CTACTCCTGC	6240
TGCGATCTGC TATAGTGGAG GCCGGAGCAG GAACAGGTG AACAGTCTAC CCTCCCTTAG	6300
CAGGGAACCTA CTCCCACCCT GGAGCCTCCG TAGACCTAAC CATCTTCTCC TTACACCTAG	6360
CAGGTGTCTC CTCTATCTTA GGGGCCATCA ATTTCATCAC AACAAATTATC AATATAAAAC	6420
CCCCTGCCAT AACCCAATAC CAAACGCCCC TCTTCGTCTG ATCCGTCCTA ATCACAGCAG	6480
TCCTACTTCT CCTATCTCTC CCAGTCTAG CTGCTGGCAT CACTATACTA CTAACAGACC	6540
GCAACCTCAA CACCACCTTC TTCGACCCCG CCGGAGGAGG AGACCCCAT CTATACCAAC	6600
ACCTATTCTG ATTTTTCGGT CACCCTGAAG TTTATATTCT TATCCTACCA GGCTTCGGAA	6660
TAATCTCCCA TATTGTAAC TACTACTCCG GAAAAAAGA ACCATTTGGA TACATAGGTA	6720
TGGTCTGAGC TATGATATCA ATTGGCTTCC TAGGGTTTAT CGTGTGAGCA CACCATATAT	6780
TTACAGTAGG AATAGACGTA GACACACGAG CATATTTAC CTCCGCTACC ATAATCATCG	6840
CTATCCCAC CGGCGTCAAA GTATTTAGCT GACTCGCCAC ACTCCACGGA AGCAATATGA	6900
AATGATCTGC TGCAGTGCTC TGAGCCCTAG GATTTCATCT TCTTTTCACC GTAGGTGGCC	6960
TGACTGGCAT TGTATTAGCA AACTCATCAC TAGACATCGT ACTACACGAC ACGTACTACG	7020
TTGTAGCCCA CTTCACATAT GTCCATCAA TAGGAGCTGT ATTTGCCATC ATAGGAGGCT	7080
TCATTACTG ATTTCCCTA TTCTCAGGCT ACACCCTAGA CCAAACCTAC GCCAAATCC	7140
ATTTCACTAT CATATTCATC GCGTAAATC TAACTTTCTT CCCACAACAC TTTCTCGGCC	7200
TATCCGGAAT GCGCCGACGT TACTCGGACT ACCCGGATGC ATACACCACA TGAACATCC	7260
TATCATCTGT AGGCTCATT CATTCTCTAA CAGCAGTAAT ATTAATAATT TTCATGATT	7320
GAGAAGCCTT CGCTTCGAAG CGAAAAGTCC TAATAGTAGA AGAACCCCTCC ATAAACCTGG	7380
AGTGACTATA TGGATGCCCC CCACCCTACC ACACATTGGA AGAACCCGTA TACATAAAAT	7440
CTAGACAAAA AAGGAAGGAA TCGAACCCCC CAAAGCTGGT TTCAGGCCAA CCCCATGGCC	7500
TCCATGACTT TTTCAAAAAG GTATTAGAAA AACCATTTC TAACTTTGTC AAAGTTAAAT	7560
TATAGGCTAA ATCCTATATA TCTTAATGGC ACATGCAGCG CAAGTAGGTC TACAAGACGC	7620
TACTTCCCCT ATCATAGAAG AGCTTATCAC CTTTCATGAT CAGGCCCTCA TAATCATTTT	7680
CCTTATCTGC TTCTAGTCC TGTATGCCCT TTTCCTAACA CTCACAACA AACTAACTAA	7740
TACTAACATC TCAGACGCTC AGGAAATAGA AACCGTCTGA ACTATCCTGC CCGCCATCAT	7800
CCTAGTCCTC ATCGCCCTCC CATCCCTACG CATCCTTTAC ATAACAGACG AGGTCAACGA	7860
TCCCTCCCTT ACCATCAAAT CAATTGGCCA CCAATGGTAC TGAACCTACG AGTACACCGA	7920
CTACGGCGGA CTAATCTTCA ACTCTACAT ACTTCCCCA TTATTCCTAG AACCAGGCGA	7980
CCTGCGACTC CTTGACGTTG ACAATCGAGT AGTACTCCCG ATTGAAGCCC CCATTGCTAT	8040
AATAATTACA TCACAAGAGG TCTTGCACTC ATGAGCTGTC CCCACATTAG GCTTAAAAAC	8100
AGATGCAATT CCGGACGTC TAAACCAAAC CACTTTCACC GCTACACGAC CGGGGTATA	8160
CTACGGTCAA TGCTCTGAAA TCTGTGGAGC AAACCACAGT TTCATGCCA TCGTCTAGA	8220
ATTAATTCCC CTAAAAATCT TTGAAATAGG GCCCGTATTT ACCCTATAGC ACCCCTCTA	8280
CCCCCTCTAG AGCCCACTGT AAAGCTAACT TAGCATTAACT CTTTTAAGTT AAAGATTAAG	8340
AGAACCAACA CCTCTTTACA GTGAAATGCC CCAACTAAAT ACTACCGTAT GGCCCAACAT	8400
AATTACCCCC ATACTCCTTA CACTATTCTT CATCACCCAA CTAAAAATAT TAAACACAAA	8460
CTACCACCTA CCTCCCTCAC CAAAGCCCAT AAAAATAAAA AATTATAACA AACCGTGAGA	8520
ACCAAAATGA ACGAAAATCT GTTCGCTTCA TTCATTGCCC CCACAATCCT AGGCCTACCC	8580
GCCGCACTAC TGATCATTCT ATTTCCCCTT CTATTGATCC CCACCTCCAA ATATCTCATC	8640
AACAACCGAC TAATCACCAC CCAACAATGA CTAATCAAAC TAACCTCAA ACAAATGATA	8700
ACCATACACA AACTAAAGG ACGAACCTGA TCTCTTATAC TAGTATCCTT AATCATTTTT	8760
ATTGCCACAA CTAACCTCCT CGGACTCCTG CCTCACTCAT TTACACCAAC CACCAACTA	8820
TCTATAAACC TAGCCATGGC CATCCCCTTA TGAGCGGGCA CAGTGATTAT AGGCTTTCGC	8880
TCTAAGATTA AAAATGCCCT AGCCCACTTC TTACCACAAG GCACACCTAC ACCCCTTATC	8940

43

44

CCCATACTAG TTATTATCGA AACCATCAGC CTACTCATTC AACCAATAGC CCTGGCCGTA 9000
 CGCCTAACCG CTAACATTAC TGCAGGCCAC CTACTCATGC ACCTAATTGG AAGCGCCACC 9060
 CTAGCAATAT CAACCATTAA CCTTCCCTCT ACACTTATCA TCTTACAAT TCTAATTCTA 9120
 CTGACTATCC TAGAAATCGC TGTGCGCTTA ATCCAAGCCT ACGTTTTTAC ACTTCTAGTA 9180
 AGCCTCTACC TGCACGACAA CACATAATGA CCCACCAATC ACATGCCCTAT CATATAGTAA 9240
 AACCCAGCCC ATGACCCCTA ACAGGGGCCC TCTCAGCCCT CCTAATGACC TCCGGCCTAG 9300
 CCATGTGATT TCACTTCCAC TCCATAACGC TCCTCATACT AGGCCTACTA ACCAACACAC 9360
 TAACCATATA CCAATGATGG CGCGATGTAA CACGAGAAAG CACATACCAA GGCCACCACA 9420
 CACCACCTGT CCAAAAAGGC CTTCGATACG GGATAATCCT ATTTATTACC TCAGAAGTTT 9480
 TTTTCTTCGC AGGATTTTTC TGAGCCTTTT ACCACTCCAG CCTAGCCCTT ACCCCCCAAT 9540
 TAGGAGGGCA CTGGCCCGA ACAGGCATCA CCCCCTAAA TCCCCTAGAA GTCCCACTCC 9600
 TAAACACATC CGTATTACTC GCATCAGGAG TATCAATCAC CTGAGCTCAC CATAGTCTAA 9660
 TAGAAAACAA CCGAAACCAA ATAATTCAG CACTGCTTAT TACAATTTTA CTGGGTCTCT 9720
 ATTTTACCCT CCTACAAGCC TCAGAGTACT TCGAGTCTCC CTTCACCATT TCCGACGGCA 9780
 TCTACGGCTC AACATTTTT GTAGCCACAG GCTTCCCGG ACTTCACGTC ATTATTGGCT 9840
 CAACCTTCTCT CACTATCTGC TTCATCCGCC AACTAATATT TCACTTTACA TCCAAACATC 9900
 ACTTTGGCTT CGAAGCCGCC GCCTGATACT GGCATTTTGT AGATGTGGTT TGACTATTTC 9960
 TGTATGTCTC CATCTATTGA TGAGGGTCTT ACTCTTTTAG TATAAATAGT ACCGTTAACT 10020
 TCCAATTAAC TAGTTTGGAC AACATTCAAA AAAGAGTAAT AACTTCGCC TTAATTTTAA 10080
 TAATCAACAC CCTCCTAGCC TTACTIONTAA TAATTATTAC ATTTTGACTA CCACAACCTA 10140
 ACGGCTACAT AGAAAAATCC ACCCCTTACG AGTGGCGCTT CGACCCCTATA TCCCCCGCCC 10200
 GCGTCCCTTT CTCCATAAAA TTCTTCTTAG TAGCTATTAC CTCTTATTA TTTGATCTAG 10260
 AAATTGCCCT CCTTTTACCC CTACCATGAG CCCTACAAAC AACTAACCTG CCACTAATAG 10320
 TTATGTCATC CTCTTATTA ATCATCATCC TAGCCCTAAG TCTGGCCTAT GAGTGACTAC 10380
 AAAAAGGATT AGACTGAACC GAATTGGTAT ATAGTTTAAA CAAAACGAAT GATTTGACT 10440
 CATTAAATTA TGATAATCAT ATTTACAAA TGCCCTCAT TTACATAAAT ATTATACTAG 10500
 CATTTACCAT CTCACTTCTA GGAATACTAG TATATCGCTC ACACCTCATA TCCCTCCCTAC 10560
 TATGCCCTAGA AGGAATAATA CTATCGCTGT TCATTATAGC TACTCTCATA ACCCTCAACA 10620
 CCCACTCCCT CTTAGCCAAT ATTGTGCCCTA TTGCCATACT AGTCTTTGCC GCCTGCGAAG 10680
 CAGCGGTGGG CCTAGCCCTA CTAGTCTCAA TCTCCAACAC ATATGGCCTA GACTACGTAC 10740
 ATAACCTAAA CCTACTCCAA TGCTAAAAT AATCGTCCCA ACAATTATAT TACTACCACT 10800
 GACATGACTT TCCAAAAAAC ACATAATTG AATCAACACA ACCACCCACA GCCTAATTAT 10860
 TAGCATCATC CCTCTACTAT TTTTAAACCA AATCAACAAC AACCTATTTA GCTGTTCCTC 10920
 AACCTTTTCC TCGACCCCC TAACAACCCC CCTCCTAATA CTAACCTACT GACTCCTACC 10980
 CCTCACAATC ATGGCAAGCC AACGCCACTT ATCCAGTGAA CCACTATCAC GAAAAAACT 11040
 CTACCTCTCT ATACTAATCT CCCTACAAAT CTCCTTAATT ATAACATTCA CAGCCACAGA 11100
 ACTAATCATA TTTTATATCT TCTTCGAAAC CACTTATC CCCACCTGG CTATCATCAC 11160
 CCGATGAGGC AACGAGCCAG AACGCCTGAA CGCAGGCACA TACTTCCTAT TCTACACCCT 11220
 AGTAGGCTCC CTTCCCTAC TCATCGCACT AATTACACT CACAACACCC TAGGCTCACT 11280
 AAACATTCTA CTACTACTC TCACTGCCA AGAATATCA AACTCCTGAG CCAATAACTT 11340
 AATATGACTA GCTTACAAA TAGCTTTTAT AGTAAAGATA CCTCTTTACG GACTCCACTT 11400
 ATGACTCCCT AAAGCCCATG TCGAAGCCCC CATCGCTGGG TCAATAGTAC TTGCCGAGT 11460
 ACTCTTAAAA CTAGGCGGCT ATGGTATAAT ACGCCTCACA CTCATTCTCA ACCCCTGAC 11520
 AAAACACATA GCCTACCCCT TCCTTGACT ATCCCTATGA GGCATAATTA TAACAAGCTC 11580
 CATCTGCCTA CGACAAACAG ACCTAAAAATC GCTCATTGCA TACTCTTCAA TCAGCCACAT 11640
 AGCCCTCGTA GTAACAGCCA TTCTCATCCA AACCCCTGA AGCTTCACCG GCGCAGTCAT 11700
 TCTCATAATC GCCCACGGGC TTACATCCTC ATTACTATTG TGCTAGCAA ACTCAAATA 11760
 CGAAGGCACT CACAGTCGCA TCATAATCCT CTCTCAAGGA CTTCAACTC TACTCCACT 11820
 AATAGCTTTT TGATGACTTC TAGCAAGCCT CGCTAACCTC GCCTTACCCC CCACTATTAA 11880
 CCTACTGGGA GAACTCTCTG TGCTAGTAAC CAGTTTCTCC TGATCAAATA TCACTCTCT 11940

45

46

ACTTACAGGA CTCAACATAC TAGTCACAGC CCTATACTCC CTCTACATAT TTACCACAAC 12000
 ACAATGGGGC TCACTCACCC ACCACATTAA CAACATAAAA CCCTCATTCA CACGAGAAAA 12060
 CACCCTCATG TTCATACACC TATCCCCCAT TCTCCTCCTA TCCCTCAACC CCGACATCAT 12120
 TACCGGGTTT TCCTCTTGTA AATATAGTTT AACCAAAACA TCAGATTGTG AATCTGACAA 12180
 CAGAGGCTTA CGACCCCTTA TTTACCGAGA AAGCTCACAA GAACTGCTAA CTCATGCCCC 12240
 CATGTCTAAC AACATGGCTT TCTCAACTTT TAAAGGATAA CAGCTATCCA TTGGTCTTAG 12300
 GCCCCAAAAA TTTTGGTGCA ACTCCAAATA AAAGTAATAA CCATGCACAC TACTATAACC 12360
 ACCCTAAGCC TGACTTCCCT AATTCCCCC ATCCTTACCA CCCTCGTTAA CCCTAACAAA 12420
 AAAAACTCAT ACCCCCATTA TGTAATAATCC ATTGTGCGAT CCACCTTTAT TATCAGTCTC 12480
 TTCCCCACAA CAATATTCAT GTGCCTAGAC CAAGAAGTTA TTATCTCGAA CTGACACTGA 12540
 GCCACAAGCC AAACAACCCA GCTCTCCTA AGCTTCAAAC TAGACTACTT CTCCTAATA 12600
 TTCATCCCTG TAGCATTGTT CGTTACATGG TCCATCATAG AATTCTCACT GTGATATATA 12660
 AACTCAGACC CAAACATTAA TCAGTTCTTC AAATATCTAC TCATCTTCCCT AATTACCATA 12720
 CTAATCTTAG TTACCGCTAA CAACCTATTC CAACTGTTCA TCGGCTGAGA GGGCGTAGGA 12780
 ATTATATCCT TCTTGCTCAT CAGTTGATGA TACGCCCGAG CAGATGCCAA CACAGCAGCC 12840
 ATTCAGCAA TCCTATACAA CCGTATCGGC GATATCGGT TCATCCTCGC CTTAGCATGA 12900
 TTTATCCTAC ACTCCAATC ATGAGAGCCA CAACAAATAG CCCTTCTAAA CGCTAATCCA 12960
 AGCCTCAGCC CACTACTAGG CCTCCTCCTA GCAGCAGCAG GCAAATCAGC CCAATTAGGT 13020
 CTCCACCCCT GACTCCCCC AGCCATAGAA GGGCCACCC CAGTCTCAGC CCACTCCAC 13080
 TCAAGCACTA TAGTTGTAGC AGGAATCTTC TTAATCATCC GCTTCCACCC CTAAGCAGAA 13140
 AATAGCCGAC TAATCCAAAC TCTAACACTA TGCTTAGGCG CTATCACCAC TCTGTTGCA 13200
 GCAGTCTGCG CCCTTACACA AAATGACATC AAAAAATCG TAGCCTTCTC CACTTCAAGT 13260
 CAACTAGGAC TCATAATAGT TACAATCGGC ATCAACCAAC CACACCTAGC ATTCCTGCAC 13320
 ATCTGTACCC ACGCCTTCTT CAAAGCCATA CTATTATGT GCTCCGGGTC CATCATCCAC 13380
 AACCTTAACA ATGAACAAGA TATTCGAAAA ATAGGAGGAC TACTCAAAAC CATACCTCTC 13440
 ACTTCAACCT CCCTCACCAT TGGCAGCCTA GCATTAGCAG GAATACCTTT CCTCACAGGT 13500
 TTCTACTCCA AAGACCACAT CATCGAAACC GCAAACATAT CATACACAAA CGCCTGAGCC 13560
 CTATCTATTA CTCTCATCGC TACCTCCCTG ACAAGCGCCT ATAGCACTCG AATAATTCTT 13620
 CTCACCTTAA CAGGTCAACC TCGCTTCCCC ACCCTTACTA ACATTAACGA AAATAACCCC 13680
 ACCCTACTAA ACCCCATTAA AGGCCTGGCA GCCGGAAGCC TATTCGCAGG ATTTCTCATT 13740
 ACTAACAACA TTTCCCCCGC ATCCCCCTTC CAAACAACAA TCCCCCTCTA CCTAAAATC 13800
 ACAGCCCTCG CTGTCACTTT CTTAGGACTT CTAACAGCCC TAGACCTCAA CTACCTAACC 13860
 AACAACTTA AAATAAATC CCCACTATGC ACATTTTATT TCTCCAACAT ACTCGGATT 13920
 TACCCTAGCA TCACACACCG CACAATCCCC TATCTAGGCC TTCTTACGAG CCAAAACCTG 13980
 CCCCTACTCC TCCTAGACCT AACCTGACTA GAAAAGCTAT TACCTAAAAC AATTTCACAG 14040
 CACCAATCT CCACCTCCAT CATCAGCTCA ACCCAAAAAG GCATAATTAA ACTTTACTTC 14100
 CTCTCTTCT TCTTCCCACT CATCCTAACC CTACTCTTAA TCACATAACC TATTCCCCCG 14160
 AGCAATCTCA ATTACAATAT ATACACCAAC AAACAATGGT CAACCAGTAA CTACTACTAA 14220
 TCAACGCCCA TAATCATACA AAGCCCCCGC ACCAATAGGA TCCTCCCGAA TGAACCTGA 14280
 CCCCTCTCCT TCATAAATTA TTCAGCTTCC TACACTATTA AAGTTTACCA CAACCACCAC 14340
 CCCATCATAC TCTTTCACCC ACAGGACGAA TCCTACCTCC ATCGCTAACC CCACTAAAAC 14400
 ACTCACCAAG ACCTCAACCC CTGACCCCCA TGCCTCAGGA TACTCCTCAA TAGCCATCGC 14460
 TGTAGTATAT CCAAAGACAA CCATCATTC CCCTAAATAA ATTAATAAAA CTATTAAACC 14520
 CATATAACCT CCCCCAAAT TCAGAATAAT AACACACCCG ACCACACCGC TAACATCAA 14580
 TACTAAACCC CCATAAATAG GAGAAGGCTT AGAAGAAAAC CCCACAAACC CCATTACTAA 14640
 ACCCAGACTC AACAGAAACA AAGCATACAT CATTATTCTC GCACGGACTA CAACCACGAC 14700
 CAATGATATG AAAAACCATC GTTGATTTC AACTACAAGA ACACCAATGA CCCCATACG 14760
 CAAAATTAAC CCCTAATAA AATTAATTAA CCACTCATTC ATCGACCTCC CCACCCATC 14820
 CAACATCTCC GCATGATGAA ACTTCGGCTC ACTCCTGGC GCCTGCCTGA TCCTCAAAT 14880
 CACCACAGGA CTATTCCTAG CCATGCACTA CTCACCAGAC GCCTCAACCG CCTTTTCATC 14940

47

48

AATCGCCAC ATCACTCGAG ACGTAAATTA TGGCTGAATC ATCCGCTACC TTCACGCCAA 15000
 TGGCGCCTCA ATATTCTTTA TCTGCCTCTT CCTACACATC GGGCGAGGCC TATATTACGG 15060
 ATCATTCTC TACTCAGAAA CCTGAAACAT CGGCATTATC CTCCTGCTTG CAACTATAGC 15120
 AACAGCCTTC ATAGGCTATG TCCTCCCGTG AGGCCAAATA TCATTCTGAG GGGCCACAGT 15180
 AATTACAAAC TTAATATCCG CCATCCCATA CATTGGGACA GACCTAGTTC AATGAATCTG 15240
 AGGAGGCTAC TCAGTAGACA GTCCCACCT CACACGATTC TTTACCTTTC ACTTCATCTT 15300
 GCCCTTCATT ATTGCAGCCC TAGCAACACT CCACCTCCTA TTCTTGACAG AAACGGGATC 15360
 AAACAACCCC CTAGGAATCA CCTCCCATTG CGATAAAATC ACCTTCCACC CTTACTACAC 15420
 AATCAAAGAC GCCCTCGGCT TACTTCTCTT CCTTCTCTCC TTAATGACAT TAACACTATT 15480
 CTCACCAGAC CTCCTAGGCG ACCCAGACAA TTATACCCTA GCCAACCCCT TAAACACCCC 15540
 TCCCACATC AAGCCCGAAT GATATTTCTT ATTGCGCTAC ACAATTCTCC GATCCGTCCT 15600
 TAACAACTA GGAGCGTCC TTGCCCTATT ACTATCCATC CTCATCCTAG CAATAATCCC 15660
 CATCCTCCAT ATATCCAAAC AACAAAGCAT AATATTTGCG CCACTAAGCC AATCACTTTA 15720
 TTGACTCCTA GCCGCAGACC TCCTCATTTT AACCTGAATC GGAGGACAAC CAGTAAGCTA 15780
 CCCTTTTACC ATCATTGGAC AAGTAGCATC CGTACTATAC TTCACAACAA TCCTAATCCT 15840
 AATACCAACT ATCTCCCTAA TTGAAAACAA AATACTCAAA TGGGCCTGTC CTTGTAGTAT 15900
 AAACTAATAC ACCAGTCTTG TAAACCGGAG ATGAAAACCT TTTTCCAAGG ACAATCAGA 15960
 GAAAAAGTCT TTAATCCAC CATTAGCACC CAAAGCTAAG ATTCTAATTT AAATAATTCT 16020
 CTGTTCTTTC ATGGGGAAGC AGATTGGGT ACCACCAAG TATTGACTCA CCCATCAACA 16080
 ACCGCTATGT ATTTGCTACA TTAGTCCAG CCACCATGAA TATTGTACGG TACCATAAAT 16140
 ACTTGACCAC CTGTAGTACA TAAAAACCA ATCCACATCA AAACCCCTC CCCATGCTTA 16200
 CAAGCAAGTA CAGCAATCAA CCCTCAACTA TCACACATCA ACTGCAACTC CAAAGCCACC 16260
 CCTCACCCAC TAGGATACCA ACAACCTAC CCACCTTAA CAGTACATAG TACATAAAGC 16320
 CATTACCGT ACATAGCACA TTACAGTCAA ATCCCTTCTC GTCCCATGG ATGACCCCCC 16380
 TCAGATAGGG GTCCCTTGAC CACCATCTC CGTGAAATCA ATATCCGCA CAAGAGTGCT 16440
 ACTCTCTCG CTCGGGCCC ATAACACTTG GGGGTAGCTA AAGTGAATG TATCCGACAT 16500
 CTGGTTCTTA CTCAGGGTC ATAAAGCCTA AATAGCCAC ACGTTCCCT TAAATAAGAC 16560
 ATCACGATG 16569

【図面の簡単な説明】

【図 1】正常ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列（塩基番号 3 0 1 6 ~ 3 5 1 8）のうち、塩基番号 3 0 1 6 ~ 3 1 9 5 の領域と糖尿病患者由来のミトコンドリア遺伝子の同塩基配列領域を比較した図である。第 1 段目は、正常ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列であり、第 2 ~ 6 段目は糖尿病患者由来のミトコンドリア遺伝子の塩基配列である。図中「-」は正常塩基配列と同じ塩基配列であることを示す。

【図 2】正常ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列（塩基番号 3 0 1 6 ~ 3 5 1 8）のうち、塩基番号 3 1 9 6 ~ 3 3 7 5 の領域と糖尿病患者由来のミトコンドリア遺伝子の同塩基配列領域を比較した図である。第 1 段目は、正常ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列であり、第 2 ~ 6 段目は糖尿病患者由来のミトコンドリア遺伝子

の塩基配列である。糖尿病患者に由来するミトコンドリア遺伝子の変異部位を四角で囲んで示す。図中「-」は正常塩基配列と同じ塩基配列であることを示す。

【図 3】正常ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列（塩基番号 3 0 1 6 ~ 3 5 1 8）のうち、塩基番号 3 3 7 6 ~ 3 5 1 8 の領域と糖尿病患者由来のミトコンドリア遺伝子の同塩基配列領域を比較した図である。第 1 段目は、正常ヒトミトコンドリア遺伝子の塩基配列であり、第 2 ~ 6 段目は糖尿病患者由来のミトコンドリア遺伝子の塩基配列である。糖尿病患者に由来するミトコンドリア遺伝子の変異部位を四角で囲んで示す。図中「-」は正常塩基配列と同じ塩基配列であることを示す。

【図 4】各種疾患に関連するヒトミトコンドリア遺伝子異常の、変異部位と疾患との関係を示す図である。

【図 1】

3016	1	GCAGCCGCTA	TTAAAGGTTT	GTTTGTTCAA	CGATTAAAGT	CCTACCTGAT	CTGAATTCA	3075
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
3075	1	ACCGGAGTAA	TCCAGGTCGG	TTTCTATCTA	CCTTCAAAT	CCTCCCTGTA	CGAAABGACA	3135
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
3135	1	AGAGAAATAA	GGCTACTTC	ACAAAGCGCC	TTCCCCCGTA	AATGATATCA	TCTCAACTTA	3195
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	

【図 2】

3195	1	GTATTATACC	CACACCCACC	CAAGAACAGG	GTTTGTTAAG	ATGCCAGT	CCGGTAATCG	3255
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
3255	1	CATAAAACTT	AAAACTTTAC	ATCAGAGGT	TCAATTCCCT	TTCTTAACA	CATACCCATG	3315
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
3315	1	GCCAACTTCC	TACTCCTCAT	TGTACCCATT	CTAATCGCAA	TGGCATTCCT	AATGCTTACC	3375
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	

【図 3】

3375	1	GAACGAAAAA	TTCTAGGCTA	TATAAAGCTA	CGCAAAAGCC	CCAAGGT	AGCCGCTAC	3435
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
3435	1	GGCTACTAC	AACCCCTTCC	TGACGCCATA	AAACTCTTCA	CCAAGAGCC	CCTAAAACCC	3495
	2	
	3	
	4	
	5	
	6	
3495	1	GCCACATCTA	CCATCACCCT	CTA				3510
	2				
	3				
	4				
	5				
	6				

【図4】

